



⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑯ ⑯ Offenlegungsschrift
DE 198 23 484 A 1

⑯ Int. Cl. 6:
C 07 H 19/073
A 61 K 31/70

DE 198 23 484 A 1

⑯ Aktenzeichen: 198 23 484.8
⑯ Anmeldetag: 26. 5. 98
⑯ Offenlegungstag: 3. 12. 98

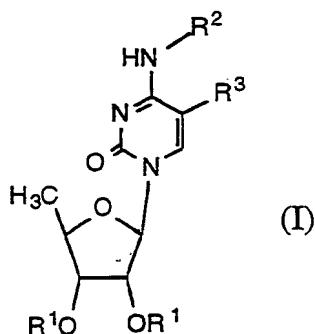
⑯ Unionspriorität:
97 10 8791. 1 02. 06. 97 EP

⑯ Anmelder:
F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, CH

⑯ Vertreter:
Lederer, Keller & Riederer, 80538 München

⑯ Erfinder:
Hattori, Kazuo, Chigasaki, Kanagawa, JP; Ishikawa, Tohru, Kanagawa, JP; Ishitsuka, Hideo, Yokohama, Kanagawa, JP; Kohchi, Yasunori, Fujisawa, Kanagawa, JP; Oikawa, Nobuhiro, Yokohama, Kanagawa, JP; Shimma, Nobuo, Chigasaki, Kanagawa, JP; Suda, Hitomi, Fujisawa, Kanagawa, JP

⑯ 5'-Desoxycytidin-derivate
⑯ Neue 5'-Desoxy-cytidinderivate der allgemeinen Formel (I)



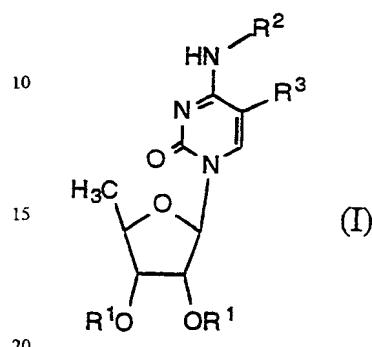
worin R¹ ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe ist, die unter physiologischen Bedingungen leicht hydrolysierbar ist, R² ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe -CO-OR⁴ ist, worin R⁴ eine gesättigte oder ungesättigte, gerade oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 1 bis 15 Kohlenstoffatomen, oder eine Gruppe der Formel -(CH₂)_n-Y ist, worin Y ein Cyclohexyl- oder Phenylrest ist und n eine ganze Zahl von 0 bis 4 ist, R³ ein Wasserstoffatom, Brom, Iod, ein Cyanorest, eine C₁-C₄-Alkylgruppe, die mit Halogenatomen substituiert sein kann, eine Vinyl- oder Ethinylgruppe, die mit Halogenatomen, C₁-C₄-Alkyl-, Cycloalkyl-, Aralkylresten oder einem aromatischen Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aufweisen kann, substituiert sein kann, oder eine Aralkylgruppe ist, die substituiert sein kann, zur Verwendung in der medizinischen Therapie, insbesondere Tumorthерапie.

DE 198 23 484 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue 5'-Desoxycytidinderivate, pharmazeutische Zusammensetzungen und einen Kit, um die Zufuhr von 5'-Fluoruracil selektiv zu Tumorgewebe zu fördern, und ein Verfahren zur Herstellung der neuen 5'-Desoxycytidinderivate.

5 Genauer betrifft die vorliegende Erfindung neue 5'-Desoxycytidinderivate der allgemeinen Formel (I)



20 worin R¹ ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe ist, die unter physiologischen Bedingungen leicht hydrolysierbar ist; R² ein Wasserstoffatom oder eine -CO-OR⁴-Gruppe ist, worin R⁴ eine gesättigte oder ungesättigte, gerade oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppe ist, die aus 1 bis 15 Kohlenstoffatomen besteht, oder eine Gruppe der Formel -(CH₂)_n-Y ist, worin Y ein Cyclohexyl- oder Phenylrest ist und n eine ganze Zahl von 0 bis 4 ist;

25 R³ ein Wasserstoffatom, Brom, Iod, ein Cyanorest, eine C₁-C₄-Alkylgruppe, die mit Halogenatomen substituiert sein kann, eine Vinyl- oder Ethinylgruppe, die jeweils mit Halogenatomen, C₁-C₄-Alkylresten, Cycloalkylresten, Aralkylresten oder einem aromatischen Ring, der 1 oder mehrere Heteroatome aufweisen kann, substituiert sein kann, ist, oder eine Aralkylgruppe, die substituiert sein kann, mit dem Vorbehalt, daß R² und R³ nicht gleichzeitig Wasserstoffatome sein können.

30 Obwohl 5'-Fluoruracil (5-FU) oder seine Derivate klinisch nützlich sind als Antitumormittel zur Behandlung von verschiedenen festen Tumoren, sind sie im allgemeinen noch nicht befriedigend im Hinblick auf die Wirksamkeit und Sicherheit. Diese Nachteile beruhen hauptsächlich auf der schnellen Inaktivierung von 5-FU durch Dihydropyrimidinedehydrogenase (DPD) und/oder die unbefriedigende Zufuhr von 5-FU zu Tumorgewebe im Hinblick auf die Tumorselektivität. Über Versuche, die Antitumoraktivität von 5-FU oder seinen Derivaten durch Hemmung von DPD zu verbessern,

35 wurde bereits berichtet: die gleichzeitige Verabreichung von 5-FU oder seinem Derivat mit einem DPD-Inhibitor, wie Uracil [USP 4328229], 5-Ethinyleruracil [WO 92/04901] 5-Chlor-2, 4-dihydroxypyridin [USP 5525603] etc. Eine solche gleichzeitige Verabreichung führte zur Verbesserung der Antitumoraktivität von 5-FU oder seinen Derivaten, aber das Sicherheitsprofil war nicht so stark verbessert aufgrund der ungenügenden Selektivität bei der Zufuhr des DPD-Inhibitors zu Tumorgewebe (als Konsequenz ist der 5-FU-Pegel sowohl bei den Tumoren als auch im Plasma erhöht).

40 Im Gegensatz dazu wurde erfindungsgemäß festgestellt, daß die gleichzeitige Verabreichung eines neuen 5'-Desoxycytidinderivats mit der allgemeinen Formel (I) mit 5-FU oder seinem Derivat zu einer signifikant verbesserten Zufuhr von 5-FU selektiv zu Tumorgeweben führt, verglichen mit der Kombination von 5-FU oder einem Derivat davon mit einem bekannten DPD-Inhibitor, wie 5-Ethinyleruracil, und es wird eine signifikant verbesserte Antitumoraktivität bei menschlichen Krebsxenotransplantat-modellen gezeigt.

45 Die jeweiligen Gruppen der allgemeinen Formel (I) werden im folgenden genauer erläutert:

Erklärung von R¹:

R¹ ist ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe, die unter physiologischen Bedingungen leicht hydrolysierbar ist.

Der Ausdruck "eine Gruppe, die leicht unter physiologischen Bedingungen hydrolysierbar ist" bedeutet bevorzugt Acetyl-, Propionyl-, Benzoyl-, Toluoyl-, Glycyl-, Alanyl-, β-Alanyl-, Valyl-, Lysylgruppen und dergleichen.

Erklärung von R²:

R² ist ein Wasserstoffatom oder eine -CO-OR⁴-Gruppe, worin R⁴ eine gesättigte oder ungesättigte, gerade oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppe ist, die aus 1 bis 15 Kohlenstoffatomen besteht, oder eine Gruppe der Formel -(CH₂)_n-Y, worin Y ein Cyclohexyl- oder Phenylrest ist und n eine ganze Zahl von 0 bis 4 ist.

55 Der Ausdruck "eine gesättigte oder ungesättigte, gerade oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppe, die aus 1 bis 15 Kohlenstoffatomen besteht" für die obige Gruppe R⁴ bedeutet bevorzugt Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, 1-Isopropyl-2-methylpropyl-, 1,1-2-Trimethylpropyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, 2-Ethylbutyl-, 3,3-Dimethylbutyl-, n-Pentyl-, Isopentyl-, Neopentyl-, 2-Propylpentyl-, n-Hexyl-, 2-Ethylhexyl-, n-Heptyl-, n-Octyl-, Allyl-, 2-Buten-1-yl-, 3-Buten-1-yl-, 3-Penten-1-yl-, 4-Penten-1-yl-, 3-Hexen-1-yl-, 4-Hexen-1-yl-, 5-Hexen-1-yl-, n-Tridecylgruppen und der gleichen.

60 Der Ausdruck "eine Gruppe der Formel (CH₂)_n-Y, worin Y ein Cyclohexyl- oder Phenylrest ist und n eine ganze Zahl von 0 bis 4 ist" bedeutet bevorzugt Cyclohexyl-, Cyclohexylmethyl-, 2-Cyclohexylethyl-, 3-Cyclohexylpropyl-, 4-Cyclohexylbutyl-, Phenyl-, Benzyl-, Phenetyl-, 3-Phenylpropyl-, 4-Phenylbutylreste und der gleichen. In der am meisten bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Verbindungen bedeutet R⁴ einen n-Propyl-, n-Butyl-, n-Pentyl-, Isopentyl-, Neopentyl-, n-Hexyl-, 3,3-Dimethylbutyl-, 2-Ethylbutyl-, Phenylethyl- und Cyclohexylmethylrest.

Erklärung von R³:

65 R³ ist ein Wasserstoffatom, Brom, Iod, ein Cyanorest, eine C₁-C₄-Alkylgruppe, die mit Halogenatomen substituiert sein kann, eine Vinyl- oder Ethinylgruppe, die jeweils mit Halogenatomen, C₁-C₄-Alkyl-, Cycloalkyl-, Aralkylresten oder einem aromatischen Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aufweisen kann, substituiert sein kann, oder eine Aralkylgruppe, die substituiert sein kann, mit dem Vorbehalt, das R² und R³ nicht gleichzeitig Wasserstoffatome bedeuten kön-

nen.

Der Ausdruck "C₁-C₄-Alkylgruppe, die mit Halogenatomen substituiert sein kann" bedeutet bevorzugt Methyl-, Tri-fluormethyl-, Ethyl-, Propylgruppen und der gleichen.

Der Ausdruck "eine Vinyl- oder Ethinylgruppe, die mit Halogenatomen, C₁-C₄-Alkyl-, Cycloalkyl-, Aralkylresten oder einem aromatischen Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aufweisen kann, substituiert sein kann" bedeutet bevorzugt einen Vinyl-, 1-Chlorvinyl-, 2-Bromvinyl-, 2-Brom-1-chlorvinyl-, Ethinyl-, Prop-1-inyl-, But-1-inyl-, Pent-1-inyl-, Hex-1-inyl-, 3,3-Dimethyl-but-1-inyl-, Cyclopentylethinyl-, Cyclohexylethinyl-, Phenylethinyl-, 3-Phenylprop-1-inyl-, Pyrid-2-ylethinyl-, Imidazol-2-ylethinylrest und der gleichen. Die am meisten bevorzugte Gruppe ist eine Ethinylgruppe und Iod.

Der Ausdruck "eine Aralkylgruppe, die substituiert sein kann" bedeutet bevorzugt einen 3-(Benzylxy)benzyl-, 3-Methoxybenzyl-, 3-Brombenzyl-, 3-Methylbenzyl-, 3-Hydroxybenzylrest und der gleichen.

Bevorzugte 5'-Desoxycytidinderivate der vorliegenden Erfindung sind:

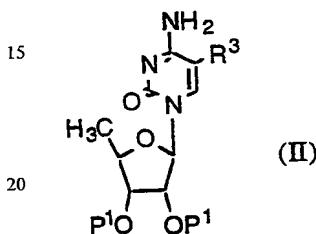
| | |
|---|----|
| 5'-Desoxy-5-ethinylcytidin, | 5 |
| 5'-Desoxy-5-prop-1-inylcyclidin, | 10 |
| 5'-But-1-inyl-5'-desoxycytidin, | 15 |
| 5'-Desoxy-5-pent-1-inylcyclidin, | 20 |
| 5'-Desoxy-5-hex-1-inylcyclidin, | 25 |
| 5'-Desoxy-5-iodcytidin, | 30 |
| 5'-Brom-5'-desoxycytidin, | 35 |
| 5-(1-Chlorvinyl)-5'-desoxycytidin, | 40 |
| 5'-Desoxy-5-vinylcytidin, | 45 |
| 5'-Desoxy-5-trifluormethylcytidin, | 50 |
| 5-(3-Benzylxybenzyl)-5'-desoxycytidin, | 55 |
| 5-Cyano-5'-desoxycytidin, | 60 |
| 5'-Desoxy-N ⁴ -(n-pentyloxycarbonyl)cytidin, | 65 |
| 5'-Desoxy-N ⁴ -(n-pentyloxycarbonyl)-5-prop-1-inylcyclidin, | |
| 5'-But-1-inyl-5'-desoxy-N ⁴ -(n-pentyloxycarbonyl)cytidin, | |
| 5'-Desoxy-5-pent-1-inyl-N ⁴ -(n-pentyloxycarbonyl)cytidin, | |
| 5'-Desoxy-5-hex-1-inyl-N ⁴ -(n-pentyloxycarbonyl)cytidin, | |
| 5'-Desoxy-5-iod-N ⁴ -(n-pentyloxycarbonyl)cytidin, | |
| 5'-Brom-5'-desoxy-N ⁴ -(n-pentyloxycarbonyl)cytidin, | |
| 5-(1-Chlorvinyl)-5'-desoxy-N ⁴ -(n-pentyloxycarbonyl)cytidin, | |
| N ⁴ -(Ethoxycarbonyl)-5'-desoxy-5-vinylcytidin, | |
| 5'-Desoxy-N ⁴ -(n-propoxycarbonyl)-5-vinylcytidin, | |
| N ⁴ -(n-Butoxycarbonyl)-5'-desoxy-5-vinylcytidin, | |
| 5'-Desoxy-N ⁴ -(n-pentyloxycarbonyl)-5-vinylcytidin, | |
| N ⁴ -(Benzylxy carbonyl)-5'-desoxy-5-vinylcytidin, | |
| 5'-Desoxy-N ⁴ -(n-pentyloxycarbonyl)-5-trifluormethylcytidin, | |
| 5-(3-Benzylxybenzyl)-5'-desoxy-N ⁴ -(n-pentyloxycarbonyl)-cytidin, | |
| 5-Cyano-5'-desoxy-N ⁴ -(n-pentyloxycarbonyl)cytidin, | |
| 5'-Desoxy-5-ethinyl-N ⁴ -(methoxycarbonyl)cytidin, | |
| 5'-Desoxy-5-(ethoxycarbonyl)-5-ethinylcytidin, | |
| 5'-Desoxy-5-ethinyl-N ⁴ -(n-propoxycarbonyl)cytidin, | |
| 5'-Desoxy-5-ethinyl-N ⁴ -(isopropoxycarbonyl)cytidin, | |
| N ⁴ -(n-Butoxycarbonyl)-5'-desoxy-5-ethinylcytidin, | |
| 5'-Desoxy-5-ethinyl-N ⁴ -(isobutoxycarbonyl)cytidin, | |
| 5'-Desoxy-5-ethinyl-N ⁴ -(n-pentyloxycarbonyl)cytidin, | |
| 5'-Desoxy-5-ethinyl-N ⁴ -[(2-propylpentyloxy)carbonyl]cytidin, | |
| 5'-Desoxy-5-ethinyl-N ⁴ -(isopentyloxycarbonyl)cytidin, | |
| 5'-Desoxy-5-ethinyl-N ⁴ -[(2-methylpentyloxy)carbonyl]cytidin, | |
| 5'-Desoxy-5-ethinyl-N ⁴ -[(3-methylpentyloxy)carbonyl]cytidin, | |
| 5'-Desoxy-5-ethinyl-N ⁴ -(n-hexyloxycarbonyl)cytidin, | |
| 5'-Desoxy-N ⁴ -[(2-ethylbutyl)oxycarbonyl]-5-ethinylcytidin, | |
| 5'-Desoxy-N ⁴ -[(2-ethylhexyl)oxycarbonyl]-5-ethinylcytidin, | |
| 5'-Desoxy-5-ethinyl-N ⁴ -[(2-phenylethoxy)carbonyl]cytidin, | |
| N ⁴ -(Cyclohexylmethoxy)carbonyl]-5'-desoxy-5-ethinylcytidin, | |
| N ⁴ -[(Cyclohexylmethoxy)carbonyl]-5'-desoxy-5-ethinylcytidin, | |
| 5'-Desoxy-5-ethinyl-N ⁴ -[(neopentyloxycarbonyl)cytidin, | |
| 5'-Desoxy-N ⁴ -[(3,3-dimethylbutyloxy)carbonyl]-5-ethinylcytidin, | |
| 2',3'-Di-O-acetyl-5'-desoxy-5-ethinyl-N ⁴ -(n-propoxycarbonyl)-cytidin, | |
| 2',3'-Di-O-acetyl-5'-desoxy-5-ethinyl-N ⁴ -(n-pentyloxycarbonyl)cytidin, | |
| 2',3'-Di-O-acetyl-5'-desoxy-5-vinylcytidin, | |
| 2',3'-Di-O-acetyl-N ⁴ -(ethoxycarbonyl)-5'-desoxy-5-vinylcytidin, | |
| 2',3'-Di-O-acetyl-5'-desoxy-N ⁴ -(n-propoxycarbonyl)-5-vinylcytidin, | |
| 2',3'-Di-O-acetyl-N ⁴ -(n-butoxycarbonyl)-5'-desoxy-5-vinylcytidin, | |
| 2',3'-Di-O-acetyl-5'-desoxy-N ⁴ -(n-pentyloxycarbonyl)-5-vinylcytidin, | |
| 2',3'-Di-O-acetyl-N ⁴ -(benzylxy carbonyl)-5'-desoxy-5-vinylcytidin, | |
| 5'-Desoxy-5-ethinyl-N ⁴ -(n-decyloxycarbonyl)cytidin, | |

5'-Desoxy-5-ethinyl-N⁴-[(2,6-dimethylcyclohexyloxy)carbonyl]cytidin,
 5'-Desoxy-5-ethinyl-N⁴-(benzyloxycarbonyl)cytidin,
 5'-Desoxy-5-ethinyl-N⁴-[(1-isopropyl-2-methyl-propoxy)carbonyl]cytidin,
 5'-Desoxy-5-ethinyl-N⁴-[(3-methoxybenzyloxy)-carbonyl]cytidin.

5 Die neuen 5'-Desoxycytidinderivate der Formel (I) können mit den folgenden Methoden hergestellt werden. In den folgenden Verfahren A bis F bedeutet P¹ eine Hydroxyschutzgruppe, z. B. eine Acetyl-, Benzoyl-, Trimethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilylgruppe und der gleichen.

Verfahren A

10 Verbindungen der Formel (I), worin R¹, R² und R³ wie oben definiert sind, können hergestellt werden, indem eine Verbindung der Formel (II)



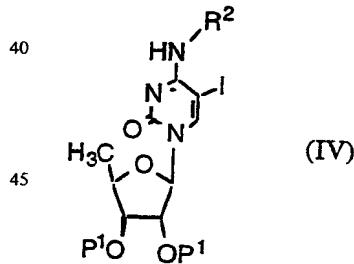
25 worin P¹ eine Hydroxyschutzgruppe ist und R³ die gleiche Bedeutung wie oben definiert hat, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III)



30 worin R⁴ wie oben definiert ist und X Chlor oder Brom ist, in Gegenwart eines Säureakzeptors umgesetzt wird und anschließend, falls notwendig, die Schutzgruppen abgespalten werden.

Verfahren B

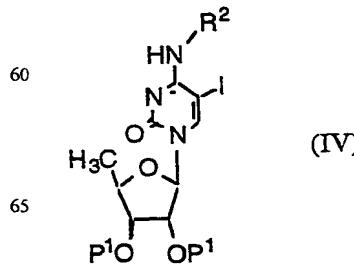
35 Verbindungen der Formel (I), worin R¹ und R² wie oben definiert sind und R³ eine Ethinyl- oder Vinylgruppe ist, die mit Halogenatomen C₁-C₄-Alkyl-, Cycloalkyl-, Aralkylresten oder einem aromatischen Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aufweisen kann, substituiert sein kann, können auch hergestellt werden, indem eine Verbindung der Formel (IV)



50 worin P¹ und R² wie oben definiert sind, mit einem Acetylen- oder Vinylderivat in Gegenwart eines Palladiumkatalysators umgesetzt wird und anschließend, falls notwendig, die Schutzgruppen abgespalten werden.

Verfahren C

55 Verbindungen der Formel (I), worin R¹ und R² wie oben definiert sind und R³ eine Cyanogruppe ist, können hergestellt werden, indem eine Verbindung der Formel (IV)



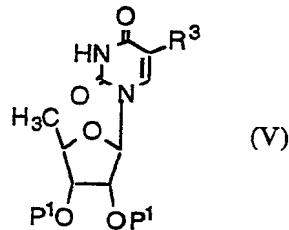
DE 198 23 484 A 1

worin P^1 und R^2 wie oben definiert sind, mit einem Alkalicyanid umgesetzt wird und, falls notwendig die Schutzgruppen abgespalten werden.

Verfahren D

5

Verbindungen der Formel (I), worin R^1 und R^3 wie oben definiert sind, und R^2 ein Wasserstoffatom ist, können auch hergestellt werden, indem eine Verbindung der Formel (V)



10

15

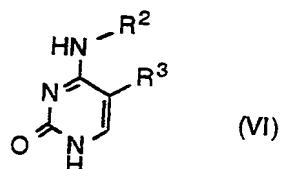
worin P^1 und R^3 wie oben definiert sind, mit Phosphorylchlorid in Gegenwart eines Säureakzeptors umgesetzt wird, woran sich eine Behandlung mit Ammoniak anschließt und wobei, falls notwendig, anschließend die Schutzgruppen entfernt werden.

20

Verfahren E

25

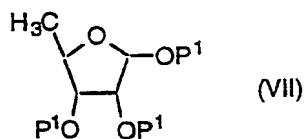
Verbindungen der Formel (I), worin R^1 , R^2 und R^3 wie oben definiert sind, können auch hergestellt werden, indem eine Verbindung der Formel (VI)



30

worin R^2 und R^3 wie oben definiert sind, mit einer Verbindung der Formel (VII)

35



40

worin P^1 wie oben definiert ist, in Gegenwart eines Lewissäurekatalysator gekuppelt wird und anschließend, falls notwendig, die Schutzgruppen entfernt werden.

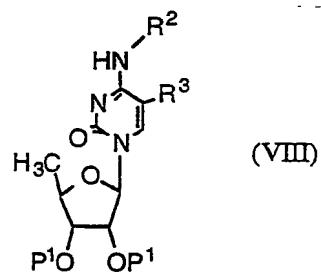
45

Verfahren F

46

Verbindungen der Formel (I), worin R^3 ein Vinylrest ist, der mit Halogenatomen, C₁-C₄-Alkyl-, Cycloalkyl-, Aralkylresten oder einem aromatischen Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aufweisen kann, substituiert sein kann, und R^1 und R^2 wie oben definiert sind, können hergestellt werden durch katalytische Hydrierung einer Verbindung der Formel (VIII)

50



55

60

worin P^1 eine Hydroxyschutzgruppe ist, R^3 ein Ethinylrest ist, der mit Halogenatomen, C₁-C₄-Alkyl-, Cycloalkyl-, Aralkylresten oder einem aromatischen Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aufweisen kann, substituiert sein kann, und R^2 wie oben definiert ist, mit einem Lindlar-Katalysator, woran sich, falls notwendig, die Entfernung von Schutzgruppen anschließt.

65

Im folgenden wird ein Verfahren zur Herstellung neuer 5'-Desoxycytidinderivate der Formel (I) gemäß der vorliegen-

den Erfahrung genauer erläutert.

Verfahren A

5 Spezifische Beispiele für Verbindungen der allgemeinen Formel (II) schließen ein:
 2',3'-Di-O-acetyl-5'-desoxy-5-ethinylcytidin,
 2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-desoxy-5-ethinylcytidin,
 2',3'-Di-O-acetyl-5'-desoxy-5-prop-1-inylcytidin,
 2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-desoxy-5-prop-1-inylcytidin,
 10 2',3'-Di-O-acetyl-5-but-1-inyl-5'-desoxycytidin,
 2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5-but-1-inyl-5'-desoxycytidin,
 2',3'-Di-O-acetyl-5'-desoxy-5-pent-1-inylcytidin,
 2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-desoxy-5-pent-1-inylcytidin,
 2',3'-Di-O-acetyl-5'-desoxy-5-hex-1-inylcytidin,
 15 2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-desoxy-5-hex-1-inylcytidin,
 2',3'-Di-O-acetyl-5'-desoxy-5-iodcytidin,
 2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-desoxy-5-iodcytidin,
 2',3'-Di-O-acetyl-5-brom-5'-desoxycytidin,
 2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5-brom-5'-desoxycytidin,
 20 2',3'-Di-O-acetyl-5-(1-chlorvinyl)-5'-desoxycytidin,
 2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5-(1-chlorvinyl)-5'-desoxycytidin,
 2',3'-Di-O-acetyl-5'-desoxy-5-vinylcytidin,
 2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-desoxy-5-vinylcytidin,
 2',3'-Di-O-acetyl-5'-desoxy-5-trifluormethylcytidin,
 25 2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-desoxy-5-trifluormethylcytidin,
 2',3'-Di-O-acetyl-5-(3-benzyloxybenzyl)-5'-desoxycytidin,
 5-(3-Benzylxybenzyl)-2',3'-bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-desoxycytidin,
 2',3'-Di-O-acetyl-5-cyano-5'-desoxycytidin,
 2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5-cyano-5'-desoxycytidin, und dergleichen.

30 Die Reaktion der Verbindung der obigen allgemeinen Formel (II) mit der Verbindung der obigen allgemeinen Formel (III) kann in einem Lösungsmittel, wie Pyridin, "bam" Dioxan, Tetrahydrofuran, "bam" Acetonitril, Chloroform, Dichlormethan und der gleichen, in Gegenwart eines Säureakzeptors, wie "bam" Triethylamin, Pyridin, "bam" Picolin, "bam" 4-(N,N-Dimethylamino)pyridin, Lutidin und der gleichen durchgeführt werden. Die Reaktion kann bei einer Temperatur zwischen 0 und 30°C durchgeführt werden. Die Schutzgruppen können, falls notwendig, nach der Reaktion entfernt werden mit Verfahren, die dem Fachmann auf diesem Gebiet bekannt sind, z. B. durch basische oder saure Hydrolyse oder Behandlung mit Fluoridanionen.

Verfahren B

40 Spezifische Beispiele für Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) schließen ein:
 2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-desoxy-5-iod-N⁴-(methoxycarbonyl)cytidin,
 2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-desoxy-N⁴-(ethoxycarbonyl)-5-iodcytidin,
 2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-desoxy-5-iod-N⁴-(propoxycarbonyl)cytidin,
 N⁴-(n-Butoxycarbonyl)-2',3'-bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-desoxy-5-iodcytidin,
 45 2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-desoxy-5-iod-N⁴-(n-pentyloxy-carbonyl)-cytidin,
 2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-desoxy-5-iod-N⁴-(isopentyloxy-carbonyl)-cytidin,
 2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-desoxy-5-iod-N⁴-(n-hexyloxy-carbonyl)-cytidin,
 2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-desoxy-N⁴-[(2-ethylbutyl)oxycarbonyl]-5-iodcytidin,
 2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-desoxy-5-iod-N⁴-[(2-phenylethoxy)-carbonyl] cytidin,
 50 2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-N⁴-[(cyclohexylmethoxy)carbonyl]-5'-desoxy-5-iodcytidin,
 2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-desoxy-5-iod-N⁴-(neopenetylloxy-carbonyl)cytidin,
 2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-desoxy-N⁴-[(3, 3-dimethylbutoxy)-carbonyl]-5-iodcytidin,
 2',3'-Di-O-acetyl-5'-desoxy-5-iod-N⁴-(ethoxycarbonyl)-cytidin,
 55 2',3'-Di-O-acetyl-5'-desoxy-5-iod-N⁴-(n-propoxycarbonyl)cytidin,
 2',3'-Di-O-acetyl-5'-(n-butoxycarbonyl)-5'-desoxy-5-iod-cytidin,
 2',3'-Di-O-acetyl-5'-desoxy-5-iod-N⁴-(n-pentyloxy-carbonyl)cytidin, und dergleichen.

Spezifische Beispiele für Acetylen- oder Vinylderivate, die für diese Kupplungsreaktion verwendet werden, sind Trimethylsilylacetylen, tert-Butylsilylacetylen, 1-Butin, 1-Pentin, 1-Heptin, 1-Hexin, 3-Methyl-1-butin, 3,3-Dimethyl-1-butin, Cyclohexylacetylen, Phenylacetylen, 3-Phenyl-1-propin, Tri-n-butyl(vinyl)stannan und dergleichen.

60 Die Kupplungsreaktionen einer Verbindung der Formel (IV) mit einem Acetylenderivat kann in Gegenwart eines Palladiumkatalysators, wie Bis-(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid-Kupfer(I)iodid, Bis-(triphenylphosphin)palladium(II)acetat-Kupfer(I)iodid und der gleichen durchgeführt werden. Die Kupplungsreaktion einer Verbindung der Formel (IV) mit einem Vinylderivat kann in Gegenwart eines Palladiumkatalysators, wie Tris-(dibenzylidenaceton)dipalladium, Tetrakis-(triphenylphosphin)palladium, Bis-(acetonitril)palladium(II)chlorid in Gegenwart von Tri-2-furylphosphin, Triphenylphosphin und dergleichen durchgeführt werden.

Diese Reaktion kann in einem Lösungsmittel, wie Chloroform, Dichlormethan, Tetrahydrofuran, N-Methylpyrrolidon, N,N-Dimethylformamid und der gleichen durchgeführt werden. Die Reaktion kann bei einer Temperatur zwischen 0 und 80°C, bevorzugt 10 und 60°C durchgeführt werden.

DE 198 23 484 A 1

Verfahren C

Die Reaktion der Verbindung der obigen Formel (IV) mit einem Alkalicyanid wie Natriumcyanid, Kaliumcyanid etc., kann in einem Lösungsmittel, wie N,N-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril und dergleichen durchgeführt werden. Die Reaktion kann bei einer Temperatur zwischen 0 und 100°C, bevorzugt 10 und 30°C, durchgeführt werden.

5

Verfahren D

Spezifische Beispiele der Verbindungen der allgemeinen Formel (V) schließt ein:

2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-desoxy-5-ethinyluridin, 10
 2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-desoxy-5-prop-1-inyluridin,
 2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5-but-1-inyl-5'-desoxyuridin,
 2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-desoxy-5-pent-1-inyluridin,
 2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-desoxy-5-hex-1-inyluridin,
 2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-desoxy-5-ioduridin, 15
 5-Brom-2',3'-bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-desoxyuridin,
 2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5-(1-chlorvinyl)-5'-desoxyuridin,
 2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-desoxy-5-vinyluridin,
 2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-desoxy-5-trifluormethyluridin,
 5-(3-Benzylxybenzyl)-2',3'-bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-desoxyuridin, 20
 2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5-cyano-5'-desoxyuridin und dergleichen.

20

Die oben aufgeführten Ausgangsmaterialien können aus den bekannten 5-substituierten Uracilderivaten mit einer Methode ähnlich dem Verfahren E hergestellt werden, worin ein 5-substituiertes Uracilderivat an Stelle eines 5-substituierten Cytosinderivats verwendet wird.

Die Reaktion der Verbindung der obigen Formel (V) mit Phosphorylchlorid kann in einem Lösungsmittel, wie Pyridin, Dioxan, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Chloroform, Dichlormethan und dergleichen in Gegenwart eines Säureakzeptors, wie Triethylamin, Pyridin, Picolin, 4-(N,N-Dimethylamino) pyridin, Lutidin, Imidazol, N-Methylimidazol, Triazol und dergleichen, bei einer Temperatur zwischen 0 und 30°C durchgeführt werden, woran sich eine Behandlung mit wäßrigem Ammoniak oder Ammoniakgas in einem Lösungsmittel, wie Methanol, Ethanol, Acetonitril, N,N-Dimethylformamid und dergleichen anschließt bei einer Temperatur zwischen 0 und 30°C. 30

30

Verfahren E

Spezifische Beispiele für Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) schließen 5-Ethinylycytosin, 5-Prop-1-inylcytosin, 5-But-1-inyl-5'-desoxycytosin, 5-Pent-1-inylcytosin, 5-Hex-1-inylcytosin, 5-Iodcytosin, 5-Bromcytosin, 5-(1-Chlorvinyl)cytosin, 5-Vinylcytosin, 5-Trifluormethylcytosin, 5-(3-Benzylxybenzyl)cytosin, 5-Cyanocytosin, 5-Ethynyl-N⁴-(n-pentyloxycarbonyl)cytosin und dergleichen ein.

35

Spezifische Beispiele für Verbindungen der allgemeinen Formel (VII) schließen die bekannten Verbindungen 5-Desoxy-1,2,3-O-triacetyl-D-ribofuranosid, 5-Desoxy-1,2,3-O-tribenzoyl-D-ribofuranosid und dergleichen ein.

Eine Verbindung der Formel (VI) kann zuerst in das Trimethylsilylderivat mit einem Silylierungsreagenz, wie Hexamethyldisilazan umgewandelt werden, woran sich die Kupplungsreaktion mit einer Verbindung der Formel (VII) in Gegenwart eines Lewis-Säurekatalysators, wie Zinn(IV)chlorid, Titan(IV)-chlorid und dergleichen anschließt. Diese Kupplungsreaktion erfolgt in einem Lösungsmittel, wie Acetonitril, Dichlormethan, Chloroform, 1,2-Dichlorethan, Nitromethan, Toluol und dergleichen bei einer Temperatur zwischen 0 und 30°C, bevorzugt 0 und 10°C.

40

45

Verfahren F

Spezifische Beispiele für Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII) schließen ein:

5'-Desoxy-5-ethinylcytidin,
 5'-Desoxy-N⁴-(ethoxycarbonyl)-5-ethinylcytidin, 50
 5'-Desoxy-5-ethinyl-N⁴-(n-propoxycarbonyl)cytidin,
 N⁴-(n-Butoxycarbonyl)-5'-desoxy-5-ethinylcytidin,
 5'-Desoxy-5-ethinyl-N⁴-(n-pentyloxycarbonyl)cytidin,
 N4-(Benzyloxycarbonyl)-5'-desoxy-5-ethinylcytidin,
 2',3'-Di-O-acetyl-5'-desoxy-5-ethinylcytidin
 2',3'-Di-O-acetyl-5'-desoxy-5-ethinyl-N⁴-(ethoxycarbonyl)cytidin
 2',3'-Di-O-acetyl-5'-desoxy-5-ethinyl-N⁴-(n-propoxycarbonyl)cytidin
 2',3'-Di-O-acetyl-5'-desoxy-5-ethinyl-N⁴-(n-pentyloxycarbonyl)cytidin und dergleichen.

55

Die katalytische Hydrierung der Ethinylgruppe der Verbindung der Formel (VIII) kann durchgeführt werden unter Verwendung eines Lindlar-Katalysators mit dem Fachmann auf diesem Gebiet bekannten Methoden [siehe Synthetic Method, 1952, Band 7, S. 38 (Interscience Publishers, Inc., New York)].

60

Die neuen 5'-Desoxy-cytidinderivate der vorliegenden Erfindung können als Antitumormittel zusammen mit bekannten physiologisch annehmbaren pharmazeutischen Trägern verwendet werden.

Die vorliegende Erfindung liefert auch eine pharmazeutische Zusammensetzung, die ein 5'-Desoxycytidinderivat der allgemeinen Formel (I) und 5-Fluoruracil (5-FU) oder ein Derivat davon enthält. Bei dieser Zusammensetzung potenziert das 5'-Desoxycytidinderivat die Antitumorwirkung von 5-Fluoruracil oder einem Derivat, indem eine wesentlich höhere Menge an 5-FU selektiv dem Tumorgewebe zugeführt wird, ohne eine signifikante Erhöhung der 5-FU-Konzentration im Plasma.

65

Für die Kombination eines 5'-Desoxycytidinderivats der allgemeinen Formel (I) mit 5-FU oder einem Derivat davon zur Behandlung von Krebs mit verbesserter Wirksamkeit und einem verbesserten Sicherheitsprofil wird das 5-FU-Derivat bevorzugt aus der Gruppe ausgewählt, die aus den folgenden Verbindungen besteht:

5-Fluor-1-(2-tetrahydrofuryl)uracil,
 5 1-(n-Hexyloxycarbonyl)-5-fluoruracil,
 5'-Desoxy-5-fluoruridin,
 5'-Desoxy-5-fluor-N⁴-(n-propoxycarbonyl)cytidin,
 N⁴-(n-Butoxycarbonyl)-5'-desoxy-5-fluorcytidin,
 5'-Desoxy-5-fluor-N²-(n-pentyloxycarbonyl)cytidin,
 10 5'-Desoxy-5-fluor-N⁴-(isopentyloxycarbonyl)cytidin,
 5'-Desoxy-5-fluor-N⁴-(n-hexyloxycarbonyl)cytidin,
 5'-Desoxy-N⁴-[(2-ethylbutyl)oxycarbonyl]-5-fluorcytidin,
 5'-Desoxy-N⁴-[(2-phenylethoxy)carbonyl]cytidin,
 N⁴-[(Cyclohexylmethoxy)carbonyl]-5'-desoxy-5-fluorcytidin,
 15 5'-Desoxy-5-fluor-N⁴-(neopentyloxycarbonyl)-cytidin,
 5'-Desoxy-N⁴-[(3,3-dimethylbutoxy)carbonyl]-5-fluorcytidin,
 5'-Desoxy-5-fluor-N⁴-(3,5-dimethylbenzoyl)cytidin,
 5'-Desoxy-5-fluor-N⁴-(3,5-dichlorbenzoyl)cytidin,
 20 2',3'-Di-O-acetyl-5'-desoxy-5-fluor-N⁴-(n-pentyloxycarbonyl)cytidin und dergleichen.

20 Eine Verbindung der Formel (I) kann entweder allein oder gleichzeitig mit 5-FU und einem Derivat davon verabreicht werden.

Somit kann die pharmazeutische Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung erhalten werden, indem eine Verbindung der Formel (I) und 5-FU oder ein Derivat davon zu einem einzigen Präparat formuliert werden oder kann in Formel von zwei getrennten einzelnen Präparaten bereitgestellt werden.

25 Eine pharmazeutische Zusammensetzung der Formel (I) kann vor oder gleichzeitig mit der Verabreichung von 5-FU oder einem Derivat davon verabreicht werden, bevorzugt innerhalb von 3 Stunden vor oder gleichzeitig mit der Verabreichung von 5-FU oder einem Derivat davon.

Bei der pharmazeutisch Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung, die 5-FU oder ein Derivat davon, und ein 5'-Desoxycytidinderivat der allgemeinen Formel (I) enthält, ist das geeignete molare Verhältnis der beiden Komponenten 30 etwa 0,001 bis 10 mol, bevorzugt 0,002 bis 0,5 mol einer Verbindung der Formel (I) pro mol 5-FU oder seinem Derivat.

Die vorliegende Erfindung liefert auch einen Kit, der eine pharmazeutische Zusammensetzung (Komponente A), die eine Verbindung der Formel (I) enthält, und eine pharmazeutische Zusammensetzung (Komponente B), die 5-FU oder ein Derivat davon enthält, umfaßt.

Somit betrifft die vorliegende Erfindung auch pharmazeutische Zusammensetzungen einer Verbindung der Formel (I) 35 und gegebenenfalls 5-FU oder einem Derivat davon und einen Kit zur Behandlung von Kolorektalkrebs, Brustkrebs, Malignenkrebs, Lungenkrebs, Gebärmutterhalskrebs, Blasenkrebs und anderen malignen Erkrankungen und dergleichen.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen und die Komponenten A und B des erfindungsgemäßen Kits können in jeder Form verabreicht werden, z. B. als Tabletten, Pillen, Zäpfchen, Kapseln, Körnchen, Pulver oder Emulsionen etc.

40 Pharmazeutisch annehmbare Träger und Hilfsstoffe, die zur Formulierung der pharmazeutischen Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung geeignet sind, sind die, die im allgemeinen verwendet werden. Ein pharmazeutisch annehmbares Material kann ein organisches oder anorganisches inertes Trägermaterial sein, das für enterale, percutane oder parenterale Verabreichung geeignet ist, z. B. Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Lactose, Stärke, Magnesiumstearat, Talcum, pflanzliche Öle, Polyalkylenglycole und Vaseline. Die erfindungsgemäß bereitgestellte pharmazeutische Zusammensetzung kann oral verabreicht werden, z. B. in Form von Tabletten, Kapseln, Pillen, Pulvern, Körnchen, Lösungen, 45 Sirupen, Suspensionen oder Elixieren. Die Verabreichung kann auch parenteral durchgeführt werden, z. B. in Form von sterilen Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen; oder lokal, z. B. in Form von Lösungen, Suspensionen, Salben, Pulvern oder Aerosolen. Die pharmazeutische Zusammensetzung kann sterilisiert werden und/oder weitere Hilfsstoffe enthalten, wie Konservierungsmittel, Stabilisierungsmittel, Abbindemittel, Emulsionsmittel, das Aroma verbessende Mittel, Salze zur Einstellung des osmotischen Drucks oder Substanzen, die als Puffer dienen.

50 Die pharmazeutische Zusammensetzung kann in üblicher Weise hergestellt werden.

Dosierungsbereiche für die pharmazeutische Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung hängen ab vom Weg der Verabreichung, dem Alter, dem Gewicht und dem Zustand des Patienten und der jeweils zu behandelnden Krankheit. Im Fall einer oralen, rektalen oder parenteralen Verabreichung für Erwachsene liegt eine ungefähre tägliche Dosierung im Bereich von etwa 1 mg bis etwa 2000 mg einer Verbindung der Formel (I) und etwa 10 mg bis etwa 4000 mg 5-FU oder 55 seinem Derivat, abhängig von der Art des verwendeten 5-FU-Derivats. Eine orale Verabreichung ist ein bevorzugter Verabreichungsweg für die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung.

Die tumorselektive Zufuhr von 5-FU durch die Tumor-DPD-selektive Hemmung durch eine Verbindung der Formel (I) ergibt sich aus dem unten beschriebenen Test.

60 1. Tumor-DPD-selektive Hemmung durch die Verbindung A von Beispiel 6

Die Aktivität der Verbindung A von Beispiel 6, die DPD-Aktivität zu hemmen, wurde mit der des bekannten DPD-Inhibitors 5-Ethynyluracil (5-EU) bei nackten BALB/c-Mäusen, die das Krebsxenotransplantat PC-3 aus menschlicher Prostata trugen, verglichen. Leber- und Tumorgewebe wurden aus jeder Gruppe von 3 Mäusen 2 und 8 Stunden nach der 65 Verabreichung der Verbindung A (0,5 mmol/kg) und 5-EU (0,05 µmol/kg) entnommen. Die DPD-Aktivität in diesen Geweben wurde dann gemessen, wie an anderer Stelle beschrieben (Naguib et al., Cancer Research 45, 5405-5412, 1985). 5-EU hemmte die DPD-Aktivität sowohl in Leber- als auch Tumorgewebe, wohingegen die Verbindung A die Aktivität nur in Tumorgewebe stark hemmte (Tabelle 1). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, daß die Verbindung A von Beispiel 6

die DPD-Aktivität selektiv in Tumorgewebe hemmt.

Tabelle 1

Hemmung der DPD-Aktivität durch Verbindung A von Beispiel 6

5

DPD-Aktivitäten (pmol/mg Protein/min)

| Gewebe | Kontrolle | | 5-EU | | Verbindung A | |
|--------|-----------|-------|-------|-------|--------------|-------|
| | 2 Std | 8 Std | 2 Std | 8 Std | 2 Std | 8 Std |
| Leber | 288 | 162 | 46 | 83 | 177 | 326 |
| Tumor | 31 | 29 | 17 | 13 | 9 | 9 |

2. Selektiver Anstieg der 5-FU-Pegel in Tumoren durch Verbindung A von Beispiel 6 bei Mäusen, die mit Fluorpyrimidinen behandelt wurden

25

Der in Tabelle 2 dargestellte Versuch zeigt, daß Verbindung A von Beispiel 6 den Flächeninhalt (AUC) für 5-FU selektiv in Tumoren bei Mäusen, die mit Fluorpyrimidinen behandelt wurden, erhöht. Bei dieser Untersuchung erhielten nackte BALB/c-Mäuse, die das Krebsxenotransplantat MKN28 von menschlichem Magenkrebs trugen, 5-FU, Doxifluridin [5'-Desoxy-5-fluoruridin] und Capecitabin [5'-Desoxy-5-fluor-N⁴-(n-pentyloxycarbonyl)cytidin] in Kombination entweder mit der Verbindung A oder mit 5-EU. Dann wurden die 5-FU-Pegel im Plasma und Tumorgewebe 0,25, 0,5, 2, 4 und 7 Stunden nach jeder Verabreichung von Fluorpyrimidin (n = 3 Mäuse) gemessen und die AUC für 5-FU wurde berechnet. Der bekannte DPD-Inhibitor 5-EU erhöht die AUC für 5-FU sowohl im Plasma als auch im Tumorgewebe bei Mäusen, die entweder mit 5-FU, Capecitabin oder Doxifluridin behandelt wurden, sehr stark. Da der Anstieg des 5-FU-Pegels in Plasma zu einer systemischen Toxizität von 5-FU führt, sollte 5-EU sowohl die Wirksamkeit als auch die Toxizität der Fluorpyrimidine erhöhen.

30

Im Gegensatz dazu erhöht die Verbindung A die AUC für 5-FU nur in Tumorgewebe sehr stark, wahrscheinlich wegen der tumor-selektiven Hemmung der DPD-Aktivität der Verbindung A, die 5-FU katabolisiert. Die Verbindung A von Beispiel 6 verbessert daher die Wirksamkeit von Fluorpyrimidinen bei gleichzeitig geringem Anstieg ihrer Toxizität.

35

40

45

50

55

60

65

Tabelle 2

5-FU-AUC in Plasma und Tumoren von Mäusen, die mit Fluorpyrimidinen behandelt wurden

| 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 | Testverbindungen (μ mol/kg) | Fluor- pyrimidine (mmol/kg) | 5-FU AUC (nmol/Std/ml) | |
|---|-------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|-------|
| | | | Plasma | Tumor |
| Versuch 1 | - | 5-FU (0,3) | 9,3 | 1,3 |
| | Verbindung A (2) | 5-FU (0,3) | 9,5 | 6,0 |
| | 5-EU (1) | 5-FU (0,3) | 75 | 48 |
| | - | Capecitabin (1,5) | 1,3 | 30 |
| | Verbindung A (2) | Capecitabin (1,5) | 3,1 | 67 |
| | 5-EU (1) | Capecitabin (1,5) | 53 | 120 |
| Versuch 2 | - | Doxifluridin (0,75) | 2,6 | 8,0 |
| | Verbindung A (2) | Doxifluridin (0,75) | 11 | 30 |
| | 5-EU (1) | Doxifluridin (0,75) | 86 | 73 |
| | - | Capecitabin (1,5) | 1,5 | 30 |
| | Verbindung A (2) | Capecitabin (1,5) | 3,8 | 76 |
| | 5-EU (1) | Capecitabin (1,5) | 54 | 120 |

3. Verbesserung der Antitumoraktivität von Capecitabin durch Verbindung A von Beispiel 6

Die Verbindung A von Beispiel 6 wurde bezüglich ihrer Aktivität, die Wirksamkeit von Capecitabin bei nackten BALB/c-Mäusen, die das Krebsxenotransplantat PC-3 aus menschlicher Prostata tragen, zu verbessern. Die Verbindung A und Capecitabin wurden gleichzeitig oder aufeinanderfolgend an 5 aufeinanderfolgenden Tagen pro Woche 3 Wochen lang beginnend am Tag 53 nach der Einimpfung des Tumors, sobald der Tumor tastbar wurde, oral gegeben. Am Tag 75 nahm das Tumorvolumen zu und der Prozentanteil der Hemmung des Tumorwachstums wurde berechnet. Wie Tabelle 3 zeigt, hemmte Capecitabin das Tumorwachstum in einem größeren Ausmaß, wenn Verbindung A entweder gleichzeitig oder nachfolgend in Kombination gegeben wurde. Da Verbindung A selbst nicht cytotoxisch ist (Daten nicht gezeigt), verbessert sich die Wirksamkeit von Capecitabin durch Hemmung der DPD-Aktivität.

Tabelle 3

Verbesserung der Capecitabinwirksamkeit durch Verbindung A von Beispiel 6

| Capecitabin (mmol/kg/d) | Ver- bindung A (μ mol/kg/ d) | Änderung d. Tumor- volumens (mm³) Tag 53-75 | Hemmung Tumor- wachs- tum (%) Tag 75 | Verände- rung des Körperge- wichts (g) Tag 75 | Über- lebende am Tag 75 |
|----------------------------|--|---|---|--|--|
| - | - | 981 | - | -3,6 | 5/5 |
| 1,0 | - | 757 | 23 | -3,4 | 5/5 |
| 1,0 | 1,0 | 323* | 67 | -1,8 | 5/5 |
| 1,0 | 1,0 [#] | 201* | 80 | -0,3 | 4/5 |

* p < 0,05 verglichen mit der Kontrollgruppe

Verbindung A wurde eine Stunde vor der Verabreichung von Capecitabin gegeben.

Die folgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung genauer erläutern, aber nicht ihren Schutzbereich in irgend einer Weise beschränken.

Referenzbeispiel 1

a) Herstellung von 2',3'-Di-O-acetyl-5'-desoxy-5-ethinyluridin

5-Ethynyluracil (12 g, 88,2 mmol) wurde in einer Lösung von Ammoniumsulfat (570 mg, 4,3 mmol) in Hexamethyl-disilazan (240 ml) suspendiert. Die Suspension wurde 6 Stunden lang am Rückfluß erhitzt. Nach Einengen der Reaktionsmischung bei verminderter Druck wurde eine Lösung von 5-Desoxy-1,2,3-tri-O-acetyl-D-ribofuranosid (27,5 g, 105,8 mmol) in Acetonitril (300 ml) zu dem Rückstand zugegeben. Dann wurde eine Lösung von wasserfreiem Zinn(IV)tetrachlorid (27,6 g, 105,8 mmol) in Nitromethan (60 ml) tropfenweise zu der Mischung zugegeben, wobei die Temperatur unter 0°C gehalten wurde. Nach weiterem 4-stündigem Rühren der Mischung bei 0°C wurde Natriumbicarbonat zugegeben und anschließend wurde Wasser tropfenweise zugegeben. Nachdem die Mischung 2 Stunden lang gerührt worden war, wurde die Reaktionsmischung filtriert, um unlösliches Material zu entfernen, das mit Ethylacetat gewaschen wurde. Das Filtrat und die Waschlösungen wurden vereinigt und über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Das Filtrat wurde bei verminderter Druck eingedampft.

Die Reinigung des Rückstandes mit Silicagelchromatographie (unter Verwendung von n-Hexan : Ethylacetat = 1 : 2 als Elutionsmittel) lieferte 2',3'-Di-O-acetyl-5'-desoxy-5-ethinyluridin (13,7 g, 48% Ausbeute).

MALDI-MS: (m/z) 359 [M+Na]⁺, 375 [M+K]⁺

¹H-NMR: (270 MHz; CDCl₃): δ 1,47 (3H, d, J = 6,6), 2,10 (3H, s), 2,21 (3H, s), 3,23 (1H, s), 4,19–4,28 (1H, m), 5,01–5,05 (1H, m), 5,30–5,34 (1H, m), 5,90 (1H, d, J = 4,95), 7,57 (1H, s), 8,34 (1H, br.s).

b) Herstellung von 2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-desoxy-5-ethinyluridin

Zu einer Lösung von 2',3'-Di-O-acetyl-5'-desoxy-5-ethinyluridin (13,7 g, 40,7 mmol), gelöst in Methanol (100 ml), wurde tropfenweise eine Lösung von Natriumhydroxid (3,3 g, 81,4 mmol) in Wasser (10 ml) unter Rühren bei 0°C zugegeben. Nach weiterem 30minütigem Rühren bei 0°C wurde der pH der Reaktionsmischung mit wäßriger 1 n Salzsäure auf 7 eingestellt. Dann wurde die Mischung bei verminderter Druck eingeengt.

Der Rückstand wurde in DMF, (250 ml) gelöst und Imidazol (41,6 g, 610 mM) und tert-Butyldimethylchlorsilan (30,7 g, 203 mmol) wurden zu der Lösung unter Rühren zugegeben. Die Mischung wurde weitere 23 Stunden lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zwischen Ethylacetat und Wasser aufgetrennt. Die wäßrige Phase wurde mit Ethylacetat rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei verminderter Druck eingeengt. Die Reinigung des Rückstandes mit Silicagelchromatographie (unter Verwendung von n-Hexan : Ethylacetat = 3 : 1 als Elutionsmittel) lieferte 2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-desoxy-5-ethinyluridin (14,9 g, 76% Ausbeute).

FAB-MS: (m/z) 481 [M+H]⁺

¹H-NMR: (270 MHz, CDCl₃): δ 0,10–0,13 (12H, m), 0,91 (18H, m), 1,40 (3H, d, J = 6,6), 3,21 (1H, s), 3,58 (1H, dd, J = 4,29, 6,6), 4,08–4,17 (2H, m), 5,62 (1H, d, J = 2,64), 7,68 (1H, s), 8,24 (1H, br.s).

Die folgenden Verbindungen wurden in gleicher Weise, wie oben beschrieben, hergestellt, unter Verwendung der ent-

sprechenden bekannten 5-substituierten Uracilderivate:

2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-desoxy-5-ioduridin

5 FAB-MS: (m/z) 583 [M+H]⁺, 605 [M+Na]⁺
¹H-NMR: (270 MHz, DMSO-d₆): δ -0,09 (3H, s), -0,03 (3H, s), 0,00 (3H, s), 0,02 (3H, s), 0,75 (9H, s), 0,81 (9H, s), 1,24 (3H, d, J = 6,6), 3,75 (1H, dd, J = 4,6, 4,0), 3,86 (1H, m), 4,36 (1H, dd, J = 5,3, 5,0), 5,59 (1H, d, J = 5,6), 7,91 (1H, s), 11,69 (1H, br.s)

10 2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-desoxy-5-trifluormethyluridin

FAB-MS: (m/z) 525 [M+H]⁺
¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ 0,00 (6H, s), 0,02 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,83 (9H, s), 0,83 (9H, s), 1,32 (3H, d, J = 5,9), 3,47 (1H, m), 4,05 (1H, m), 4,16 (1H, m), 5,54 (1H, d, J = 2,2), 7,84 (1H, s), 8,43 (1H, br.s)

15 2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5-(3-benzyloxybenzyl)5'-desoxy-5-uridin

FAB-MS: (m/z) 653 (M+H)⁺
¹H-NMR: (270 MHz, CDCl₃): δ -0,09–0,01 (12H, m), 0,77–0,82 (18H, m), 0,90 (3H, d, J = 6,3), 3,27 (1H, m) 3,31 (1H, d, J = 16,5), 3,61 (1H, d, J = 16,5), 3,86 (1H, m), 3,95 (1H, m) 4,94 (2H, s), 5,50 (1H, d, J = 2,0), 6,68–6,78 (4H, m), 7,12–7,34 (6H, m) 8,54 (1H, br.s).

Die folgenden Verbindungen können auf gleiche Weise, wie oben beschrieben, hergestellt werden, unter Verwendung der entsprechenden bekannten 5-substituierten Uracilderivate:

2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-desoxy-5-prop-1-inyluridin,
 25 2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5-but-1-inyl-5'-desoxyuridin,
 2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-desoxy-5-pent-1-inyluridin,
 2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-desoxy-5-hex-1-inyluridin,
 5-Brom-2',3'-bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-desoxyuridin,
 2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5-(1-chlorvinyl)-5'-desoxyuridin,
 30 2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-desoxy-5-vinyluridin,

Beispiel 1

Herstellung von 2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-desoxy- 5-ethinylcytidin

35 Zu einer Lösung von Dimethylaminopyridin (19,0 g, 155,5 mmol) in Acetonitril (120 ml) und Pyridin (12,6 ml, 155,5 mmol) wurde Phosphorylchlorid (14,4 g, 93,8 mM) tropfenweise in einem Eisbad unter Ar-Atmosphäre zugegeben. Nach 1-stündigem Rühren der Mischung bei Raumtemperatur wurde eine Lösung von 2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-desoxy-5-ethinyluridin (14,9 g, 31,1 mmol) in Acetonitril (80 ml) bei 5°C unter Kühlen in einem Eisbad zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur 2 Stunden lang gerührt. Dann wurde eine 25%-ige wäßrige Ammoniaklösung (10 ml) in einem Anteil zu der Reaktionsmischung zugegeben, wobei die Temperatur unter 10°C gehalten wurde. Ein zweiter Anteil an 25%-iger wäßrige Ammoniaklösung (65 ml) wurde zu der Reaktionsmischung zugegeben, wobei die Temperatur unter 10°C gehalten wurde. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur 45 Minuten lang gerührt. Dann wurde die Reaktionsmischung mit Wasser (200 ml) bei Raumtemperatur verdünnt und dann 3 mal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden aufeinanderfolgend mit wäßriger 1 n Salzsäurelösung, wäßrigem gesättigtem Natriumbicarbonat und Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und bei verminderter Druck eingeengt. Die Reinigung des Rückstandes mit Silicagelchromatographie (unter Verwendung von n-Hexan : Ethylacetat = 2 : 1 als Elutionsmittel) lieferte 2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-desoxy-5-ethinylcytidin (14,8 g, 99% Ausbeute).

50 MALDI-MS: (m/z) 502 [M+Na]⁺, 518 [M+K]⁺
¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ 0,05 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,12 (3H, s), 0,24 (3H, s), 0,89 (9H, s), 0,92 (9H, s), 1,41 (3H, d, J = 6,35), 3,36 (1H, s), 3,46 (1H, dd, J = 3,91, 7,81), 4,19–4,26 (2H, m), 5,57 (1H, s), 5,79 (1H, br.s), 7,57 (1H, br.s), 7,80 (1H, s).

Die folgenden Verbindungen wurden in analoger Weise, wie in Beispiel 1, erhalten.

55 Beispiel 2

2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-desoxy-5-iodcytidin

60 FAB-MS: (m/z) 582 [M+H]⁺
¹H-NMR: (270 MHz, DMSO-d₆): δ 0,00 (3H, s), 0,02 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,08 (3H, s), 0,82 (9H, s), 0,88 (9H, s), 1,30 (3H, d, J = 6,6), 3,78 (1H, dd, J = 4,6, 4,3), 3,93 (1H, m), 4,33 (1H, dd, J = 4,9, 4,6), 5,67 (1H, d, J = 5,0), 6,67 (1H, br.s), 7,87 (2H, br.s).

DE 198 23 484 A 1

Beispiel 3

2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-desoxy-5-trifluormethylcytidin

FAB-MS: (m/z) 524 [M+H]⁺

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ 0,00 (6H, s), 0,08 (3H, s), 0,19 (3H, s), 0,84 (9H, s), 0,87 (9H, s), 1,35 (3H, d, J = 6,6), 3,38 (1H, m), 4,15 (1H, m), 4,21 (1H, m) 5,51 (1H, s), 7,97 (1H, s).

Beispiel 4

5-(3-Benzylxybenzyl)-2',3'-bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-desoxycytidin

FAB-MS: (m/z) 652 [M+H]⁺

¹H-NMR: (270 MHz, CDCl₃): δ -0,01 (3H, s), 0,00 (3H, s), 0,09 (3H, s), 0,22 (3H, s), 0,86 (9H, s), 0,90 (9H, s), 1,10 (3H, d, J = 6,6), 3,37 (1H, m), 3,57 (2H, s), 4,08–4,18 (2H, m), 5,03 (2H, s), 5,59 (1H, s), 6,75–6,90 (3H, m), 7,11 (1H, s), 7,26 (1H, m), 7,31–7,44 (5H, m).

Beispiel 5

2',3'-bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5-cyano-5'-desoxycytidin

FAB-MS: (m/z) 481 [M+H]⁺

¹H-NMR: (270 MHz, DMSO-d₆): δ -0,04 (3H, s), 0,00 (3H, s), 0,02 (3H, s), 0,76 (9H, s), 0,82 (9H, s), 1,21 (3H, d, J = 6,3), 3,81 (1H, m), 4,05 (1H, t, J = 5,0), 4,71 (1H, t, J = 5,0), 5,65, (1H, d, J = 5,3), 6,41 (1H, s), 7,69 (1H, br.s), 7,85 (1H, br.s).

Die folgenden Verbindungen können analog zu Beispiel 5 erhalten werden.
 2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-desoxy-5-prop-1-inylcytidin,
 2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5-but-1-inyl-5'-desoxycytidin,
 2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-desoxy-5-pent-1-inylcytidin,
 2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-desoxy-5-hex-1-inylcytidin,
 5-Brom-2',3'-bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-desoxycytidin,
 2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5-(1-chlorvinyl)-5'-desoxycytidin
 2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-desoxy-5-vinylcytidin

Beispiel 6

Herstellung von 5'-Desoxy-5-ethinyl-N⁴-(n-pentyloxycarbonyl)cytidin

a) 2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-desoxy-5-ethinylcytidin (45 mg, 0,09 mmol) wurde in Dichlormethan (1 ml) und Pyridin (33 µl, 0, 42 mM) gelöst. Zu der Mischung wurde n-Pentylchlorformiat (42 mg, 0,28 mmol) tropfenweise in einem Eisbad und unter Ar zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 2 Stunden lang gerührt. Wasser wurde zugegeben und die Reaktionsmischung 30 Minuten lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zwischen Dichlormethan und Wasser aufgetrennt. Die wäßrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Das Filtrat wurde bei verminderter Druck eingedampft.

Die Reinigung des Rückstandes mit Silicagelchromatographie (unter Verwendung von n-Hexan:Ethylacetat = 4 : 1 als Elutionsmittel) lieferte 2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-desoxy-5-ethinyl-N⁴-(n-pentyloxycarbonyl)cytidin (40 mg, 72% Ausbeute).

FAB-MS: (m/z) 594 [M+H]⁺

¹H-NMR: (270 MHz, CDCl₃): δ 0,12–0,27 (12H, m), 0,90–0,92 (21H, m), 1,26–1,42 (7H, m), 1,64–1,74 (2H, m), 3,25–3,51 (2H, m), 4,15–4,23 (4H, m), 5,55–5,60 (1H, m), 7,62 (0,5H, br.s), 7,73 (0,5H, br.s), 8,00 (0,5H, br.s), 12,3 (0,5H, br.s).

b) Zu einer Lösung von 2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-desoxy-5-ethinyl-N⁴-(n-pentyloxycarbonyl)cytidin (19 mg, 0,03 mmol) in Tetrahydrofuran (500 µl) wurde tropfenweise Tetrabutylammoniumfluorid (93 µl, 0,09 mmol) [1,0 M Tetrahydrofuranlösung] bei Raumtemperatur unter Ar-Atmosphäre zugegeben. Nachdem die Mischung bei Raumtemperatur 2 Stunden lang gerührt worden war, wurde die Reaktionsmischung bei verminderter Druck eingedampft. Der Rückstand wurde zwischen Dichlormethan und Wasser aufgetrennt. Die wäßrige Phase wurde mit Dichlormethan rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei verminderter Druck eingedampft. Die Reinigung des Rückstandes mit Silicagelchromatographie (unter Verwendung von Dichlormethan: Methanol = 20 : 1 als Elutionsmittel) lieferte 5'-Desoxy-5-ethinyl-N⁴-(n-pentyloxycarbonyl)cytidin (Verbindung A) (9 mg, 81% Ausbeute).

FAB-MS: (m/z) 366 [M+H]⁺

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0,88 (3H, t, J = 6,84), 1,30–1,32 (7H, m), 1,59–1,63 (2H, m), 3,67–3,71 (1H, m), 3,90–4,46 (5H, m) 5,07 (1H, m), 5,42 (1H, m), 5,66 (1H, m), 7,89 (0,5H, br.s), 8,14 (0,5H, br.s), 9,53 (0,5H, br.s), 11,7 (0,5H, br.s).

Die folgenden Verbindungen (Beispiele 7 bis 35) wurden analog zu Beispiel 6 erhalten.

DE 198 23 484 A 1

Beispiel 7

5'-Desoxy-5-ethyl-N⁴-(n-pentyloxycarbonyl)cytidin

5 FAB-MS: (m/z) 370 [M+H]⁺
¹H-NMR: (270 MHz, CDCl₃): δ 0.91 (3H, t, J = 6.93), 1.16 (3H, t, J = 7.5), 1.36 (4H, m), 1.41 (3H, d, J = 6.6), 1.72 (2H, m), 2.47 (2H, q, J = 7.5), 3.22 (1H, br.s), 3.93 (1H, m), 4.16 (2H, t, J = 6.93), 4.28 (2H, m), 4.49 (1H, br.s), 5.66 (1H, d, J = 3.63), 7.37 (1H, br.s), 12.46 (1H, br.s).

10

Beispiel 9

5'-Desoxy-5-iod-N⁴-(n-pentyloxycarbonyl)cytidin

FAB-MS: (m/z) 468 [M+H]⁺, 490 [M+Na]⁺
15 ¹H-NMR: (270 MHz, DMSO-d₆): δ 1.36 (3H, t, J = 7.0), 1.76–1.78 (7H, m), 2.09 (2H, m), 4.18 (1H, m), 4.36 (1H, m), 4.54 (2H, t, J = 5.9), 5.54 (1H, br.d, J = 5.0), 5.84 (1H, br.d, J = 5.0), 6.09 (1H, d, J = 4.3), 8.47 (1H, s), 12.24 (1H, br.s).

Beispiel 9

20 5'-Desoxy-N⁴-(n-pentyloxycarbonyl)-5-trifluormethylcytidin

FAB-MS: (m/z) 410 [M+H]⁺
¹H-NMR: (270 MHz, CDCl₃): δ 0.88–0.94 (3H, m) 1.32–1.39 (4H, m), 1.42 (3H, d, J = 6.6), 1.68–1.75 (2H, m), 3.09–3.30 (1H, m), 3.92 (1H, m), 4.15–4.27 (5H, m), 5.67 (1H, d, J = 3.3), 8.05–8.31 (1H, m), 12.6 (1H, br.s).

25

Beispiel 10

5-(3-Benzylbenzyl)-5'-desoxy-N⁴-(n-pentyloxycarbonyl)cytidin

30 FAB-MS: (m/z) 538 [M+H]⁺
¹H-NMR: (270 MHz, CDCl₃): δ 0.90 (3H, t, J = 6.9), 1.04 (3H, d, J = 6.6), 1.26–1.39 (4H, m), 1.72 (2H, m), 3.16 (1H, br.s), 3.67 (1H, d, J = 16.5), 3.71 (1H, m), 3.75 (1H, d, J = 16.5), 4.10 (2H, m) 4.16 (2H, t, J = 6.9), 4.40 (1H, br.s), 5.04 (2H, s), 5.62 (1H, d, J = 3.3), 6.79 (1H, d, J = 7.6), 6.84–6.89 (2H, m), 6.97 (1H, br.s), 7.22–7.43 (6H, m), 12.41 (1H, br.s).

35

Beispiel 11

5-Cyano-5'-desoxy-N⁴-(n-pentyloxycarbonyl)cytidin

40 FAB-MS: (m/z) 367 [M+H]⁺
¹H-NMR: (270 MHz, DMSO-d₆): δ 0.88 (3H, t, J = 6.9), 1.30 (4H, s), 1.31 (3H, d, J = 6.3), 1.62 (2H, m), 3.81 (1H, Quin., J = 6.3), 3.91 (1H, Quin., J = 6.3), 4.13 (2H, t, J = 6.6), 4.39 (1H, m), 5.09 (1H, d, J = 6.3), 5.31 (1H, d, J = 5.3), 5.83 (1H, d, J = 4.0), 7.57 (1H, s), 11.23 (1H, br.s).

45

Beispiel 12

5'-Desoxy-5-ethinyl-N⁴-(n-propoxycarbonyl)cytidin

FAB-MS: (m/z) 338 [M+H]⁺, 360 [M+Na]⁺
50 ¹H-NMR: (270 MHz, DMSO-d₆): δ 0.91 (3H, t, J = 7.3), 1.31 (3H, d, J = 6.3), 1.63 (2H, Sextett, J = 7.3), 3.69 (1H, dt, J = 5.9, 5.3), 3.91 (1H, Quin., J = 5.9), 4.03 (2H, t, J = 6.6), 4.13 (1H, dt, J = 5.0, 4.3), 4.35 (1H, br.s), 5.05 (1H, d, J = 5.9), 5.41 (1H, d, J = 5.3), 5.66 (1H, d, J = 4.0), 8.01 (1H, br.s).

Beispiel 13

55 5'-Desoxy-5-ethinyl-N⁴-(isopropoxycarbonyl)cytidin

FAB-MS: (m/z) 338 [M+H]⁺,
¹H-NMR: (270 MHz, DMSO-d₆): δ 1.24 (6H, d, J = 5.9), 1.31 (3H, d, J = 6.6), 3.68 (1H, dt, J = 5.9, 5.6), 3.90 (1H, Quin., J = 5.9), 4.12 (1H, m), 4.30 (1H, s), 4.85 (1H, m), 5.05 (1H, d, J = 5.9), 5.40 (1H, d, J = 5.3), 5.66 (1H, d, J = 3.6), 8.02 (1H, br.s).

Beispiel 14

N⁴-(Isobutoxycarbonyl)-5'-desoxy-5-ethinylcytidin

65 FAB-MS: (m/z) 352 [M+H]⁺,
¹H-NMR: (270 MHz, DMSO-d₆): δ 0.91 (6H, d, J = 6.6), 1.30 (3H, d, J = 6.3), 1.91 (2H, m), 3.68 (1H, dt, J = 5.9, 5.3),

DE 198 23 484 A 1

3,84 (2H, d, J = 6,6), 3,89 (1H, Quin., 6,3), 4,11 (1H, m), 4,30 (1H, s), 5,03 (1H, d, J = 5,9), 5,38 (1H, d, J = 5,3), 5,66 (1H, d, J = 4,0), 7,96 (1H, s).

Beispiel 15

5

5'-Desoxy-5-ethinyl-N⁴-[(2-methylpentyloxy)carbonyl]-cytidin

FAB-MS: (m/z) 380 [M+H]⁺, 402 [M+Na]⁺,

¹H-NMR: (270 MHz, DMSO-d₆): δ 0,85–0,93 (7H, m), 1,31 (3H, d, J = 6,3), 1,28–1,37 (3H, m), 1,77 (1H, m), 3,69 (1H, dt, J = 5,9, 5,6), 3,88 (2H, m), 3,92 (1H, m), 4,13 (1H, dt, J = 4,9, 4,6), 4,37 (1H, br.s), 5,06 (1H, d, J = 5,9), 5,41 (1H, d, J = 5,3), 5,66 (1H, d, J = 4,0), 8,02 (1H, br.s).

10

Beispiel 16

15

5'-Desoxy-5-ethinyl-N⁴-[(3-methylpentyloxy)carbonyl]-cytidin

FAB-MS: (m/z) 380 [M+H]⁺,

¹H-NMR: (270 MHz, CDCl₃): δ 0,86–0,98 (6H, m), 1,15–1,80 (8H, m), 3,25–3,26 (1H, m), 3,53 (1H, brs), 3,90–3,95 (1H, m), 4,25–4,37 (4H, m), 5,33 (1H, brs), 5,71 (1H, d, J = 4,28), 7,69 (1H, br.s), 8,13 (1H, br.s).

20

Beispiel 17

20

5'-Desoxy-5-ethinyl-N⁴-[(2-propylpentyloxy)carbonyl]-cytidin

MALDI-MS: (m/z) 408,5 [M+H]⁺, 430,5 [M+Na]⁺, 446 [M+K]⁺,

25

¹H-NMR: (270 MHz, DMSO-d₆): δ 0,87 (6H, br.m), 1,29 (11H, br.m), 1,66 (1H, br.m), 3,69 (1H, br.m), 3,94–4,5 (5H, br.m), 5,06 (1H, br.m), 5,42 (1H, br.m), 5,66 (1H, br.m), 7,90 (0,5H, br.s), 8,14 (0,5H, br.s), 9,53 (0,5H, br.s).

Beispiel 18

30

5'-Desoxy-5-ethinyl-N⁴-(n-octyloxycarbonyl)cytidin

FAB-MS: (m/z) 408 [M+H]⁺, 430 [M+Na]⁺,

35

¹H-NMR: (270 MHz, DMSO-d₆): δ 0,86 (3H, t, J = 5,0), 1,26 (10H, m), 1,31 (1H, d, J = 6,0), 1,60 (2H, m), 3,69 (1H, dt, J = 5,9, 5,6), 3,90 (1H, Quin., J = 6,3), 4,06 (2H, t, J = 6,3), 4,13 (1H, m), 4,35 (1H, br.s), 5,05 (1H, d, J = 5,9), 5,41 (1H, d, J = 5,3), 5,66 (1H, d, J = 4,0), 8,02 (1H, br.s).

Beispiel 19

40

5'-Desoxy-5-ethinyl-N⁴-[(2-ethylhexyl)oxycarbonyl]-5-ethinyl-cytidin

FAB-MS: (m/z) 408 [M+H]⁺,

45

¹H-NMR: (270 MHz, CDCl₃): δ 0,88–0,94 (6H, m), 1,30–1,41 (12H, m), 3,25 (1H, d, J = 3,63), 3,53 (1H, m), 3,92–3,94 (1H, m), 4,15–4,37 (4H, m), 5,32 (1H, m), 5,70 (1H, dt, J = 4,61), 7,86 (1H, br.s), 8,14 (1H, br.s).

Beispiel 20

45

5'-Desoxy-5-ethinyl-N⁴-[(2-phenylethoxy)carbonyl]-cytidin

FAB-MS: (m/z) 400 [M+H]⁺

50

¹H-NMR: (270 MHz, DMSO-d₆): δ 1,31 (3H, d, t, J = 6,3), 2,94 (2H, t, J = 6,9), 3,69 (1H, dt, J = 5,9, 5,6), 3,90 (1H, Quin., J = 6,3), 4,14 (1H, m), 4,28 (2H, t, J = 6,9), 4,31 (1H, br.s), 5,05 (1H, d, J = 5,9), 5,41 (1H, d, J = 4,9), 5,66 (1H, d, J = 4,0), 7,27 (5H, m), 8,01 (1H, br.s).

Beispiel 21

55

N4-(Cyclohexyloxycarbonyl)-5'-desoxy-5-ethinylcytidin

FAB-MS: (m/z) 378 [M+H]⁺,

60

¹H-NMR: (270 MHz, DMSO-d₆): δ 1,06–1,48 (9H, m), 1,69 (2H, m), 1,86 (2H, m), 3,65–3,72 (1H, m), 3,88–3,93 (Q1H, m), 4,13–4,61 (3H, m), 5,06 (1H, d, J = 6,27), 5,42 (1H, d, J = 4,95), 5,66 (1H, d, J = 3,63), 7,9–8,1 (1H, m), 9,4 (0,5H, br.s), 11,8 (0,5H, br.s).

Beispiel 22

65

N⁴-[(Cyclohexylmethoxy)carbonyl]-5'-desoxy-5-ethinylcytidin

FAB-MS: (m/z) 392 [M+H]⁺, 414 [M+Na]⁺

DE 198 23 484 A 1

¹H-NMR: (270 MHz, DMSO-d₆): δ 0.86–1.25 (5H, m), 1.31 (3H, d, J = 6.3), 1.61–1.72 (6H, m), 3.69 (1H, dt, J = 5.9, 5.6), 3.89 (2H, d, J = 6.3), 3.90 (1H, m), 4.14 (1H, m), 4.36 (1H, br.s), 5.05 (1H, d, J = 5.9), 5.41 (1H, d, J = 5.3), 5.66 (1H, d, J = 4.0), 8.02 (1H, br.s).

5

Beispiel 23

5'-Desoxy-5-ethinyl-N⁴-(neopentyloxycarbonyl)-cytidin

10 FAB-MS: (m/z) 366 [M+H]⁺, 388 [M+Na]⁺,
¹H-NMR: (270 MHz, DMSO-d₆): δ 0.93 (9H, s), 1.30 (3H, br.d), 3.67–4.27 (5.5H, br.m), 4.47 (0.5H, br.s), 5.06 (1H, br.m), 5.39 (1H, br.m), 5.43 (1H, br.m), 7.88 (0.5H, br.s), 8.16 (0.5H, br.s), 9.56 (0.5H, br.s), 11.69 (0.5H, br.s).

Beispiel 24

15 5'-Desoxy-N⁴-[(3, 3-dimethylbutoxy)carbonyl]-5-ethinylcytidin

FAB-MS: (m/z) 380 [M+H]⁺,
¹H-NMR: (270 MHz, DMSO-d₆): δ 1.01 (9H, s), 1.39 (3H, br.d), 1.63 (2H, br.t), 3.77 (1H, br.m), 3.98–4.32 (4.5H, br.m), 4.56 (0.5H, br.s), 5.13 (1H, br.m), 5.45–5.51 (1H, br.m), 5.73–5.75 (1H, br.m), 7.96 (0.5H, br.s), 8.23 (0.5H, br.s), 9.57 (0.5H, br.s), 11.76 (0.5H, br.s).

Beispiel 25

25 5'-Desoxy-5-ethinyl-N⁴-(tridecyloxycarbonyl)cytidin

20 FAB-MS: (m/z) 478 [M+H]⁺, 516 [M+K]⁺,
¹H-NMR: (270 MHz, DMSO-d₆): δ 0.85 (3H, d, J = 4.6), 1.24 (20H, m), 1.30 (3H, d, J = 6.3), 1.60 (2H, m), 3.68 (1H, dt, J = 5.9, 5.6), 3.90 (1H, Quin., J = 6.3), 4.05 (2H, t, J 6, 6), 4.13 (1H, dt, J = 5.0, 4.3), 4.34 (1H, br.s), 5.05 (1H, d, J = 5.9), 5.40 (1H, d, J = 5.3), 5.65 (1H, d, J = 3.6); 8.00 (1H, br.s).

30

Beispiel 26

N⁴-(n-Butoxycarbonyl)-5'-desoxy-5-ethinylcytidin

35 FAB-MS: (m/z) 352 [M+H]⁺, 374 [M+Na]⁺,
¹H-NMR: (270 MHz, DMSO-d₆): δ 0.89 (3H, t, J = 7.2), 1.28–1.41 (5H, m), 1.53–1.64 (2H, m), 3.64–3.71 (1H, m), 3.85–3.92 (1H, m), 4.03–4.15 (3H, m), 4.34 (1H, s), 5.04 (1H, d, J = 5.9), 5.39 (1H, d, J = 5.3), 5.64 (1H, d, J = 3.6), 8.06 (1H, br.s).

40

Beispiel 27

5'-Desoxy-5-ethinyl-N⁴-(n-hexyloxycarbonyl)cytidin

FAB-MS: (m/z) 380 [M+H]⁺, 402 [M+Na]⁺,
¹H-NMR: (270 MHz, DMSO-d₆): δ 0.95 (3H, t, J = 6, 6), 1.38–1.40 (9H, m), 1.63–1.71 (2H, m), 3.74–3.80 (1H, m), 3.94–4.03 (1H, m), 4.14 (2H, t, J = 6, 6), 4.19–4.24 (1H, m), 4.43 (1H, s), 5.13 (1H, d, J = 5.9), 5.49 (1H, d, J = 5.3), 5.74 (1H, d, J = 4.0), 8.09 (1H, br.s).

50

Beispiel 28

5'-Desoxy-5-ethinyl-N⁴-(n-decyloxycarbonyl)cytidin

MS:FAB-MS: (m/z) 436 [M+H]⁺,
¹H-NMR: (270 MHz, DMSO-d₆): δ 0.85 (3H, t, J = 6.4), 1.15–1.42 (17H, m), 1.60 (2H, m), 3.69 (1H, m), 3.90 (1H, m), 4.05 (2H, t, J = 6.6), 4.13 (1H, m), 4.34 (1H, br.s), 5.04 (1H, d, J = 5.6), 5.40 (1H, d, J = 4.9), 5.66 (1H, d, J = 3.6), 8.01 (1H, br.s).

60

Beispiel 29

5'-Desoxy-5-ethinyl-N⁴-[(2, 6-dimethylcylohexyloxy)-carbonyl]cytidin

MS:FAB-MS: (m/z) 406 [M+H]⁺,
¹H-NMR: (270 MHz, DMSO-d₆): δ 0.83 (36H, t, J = 6.3), 1.20–1.50 (9H, m), 1.55–1.75 (2H, m), 3.68 (1H, m), 3.93 (1H, m), 4.12–4.20 (2H, m), 4.45 (0.7H, s), 4.86 (0.3H, s), 5.04 (1H, d, J = 5.6), 5.43 (1H, br.s), 5.67 (1H, br.s), 7.96 (0.3H, br.s), 8.14 (0.7H, br.s), 9.50 (0.7H, br.s), 12.00 (0.3H, br.s).

DE 198 23 484 A 1

Beispiel 30

5'-Desoxy-5-ethinyl-N⁴-(benzyloxycarbonyl)cytidin

MS:FAB-MS: (m/z) 386 [M+H]⁺,

¹H-NMR: (270 MHz, DMSO-d₆): δ 1,30 (3H, d, J = 6,3), 3,69 (1H, m), 3,89 (1H, m), 4,13 (1H, m), 4,35 (1H, br.s), 5,05 (1H, d, J = 5,9), 5,14 (2H, s), 5,41 (1H, d, J = 5,3), 5,66 (1H, d, J = 3,6), 7,31–7,45 (5H, m), 8,01 (1H, br.s).

5

Beispiel 31

10

5'-Desoxy-5-ethinyl-N⁴-[(isopropyl-2-methylpropoxy)-carbonyl]cytidin

MS:FAB-MS: (m/z) 394 [M+H]⁺,

¹H-NMR: (270 MHz, DMSO-d₆): δ 0,93 (12H, d, J = 6,6), 1,40 (3H, d, J = 6,6), 1,97 (2H, m), 3,33 (1H, d, J = 3,6), 3,55 (1H, s), 3,91 (1H, m), 4,30 (1H, m), 4,36 (1H, m), 4,62 (1H, m), 5,40 (1H, s), 5,72 (1H, d, J = 4,3), 7,69 (1H, s), 8,11 (1H, s).

15

Beispiel 32

20

5'-Desoxy-5-ethinyl-N⁴-[(3-methylbenzyloxy)-carbonyl]cytidin

MS:FAB-MS: (m/z) 416 [M+H]⁺,

¹H-NMR: (270 MHz, DMSO-d₆): δ 1,31 (3H, d, J = 6,0), 3,70 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,90 (1H, m), 4,14 (1H, m), 4,26 (0,5H, br.s), 4,44 (0,5H, br.s), 5,06 (2H, s), 5,16 (1H, br.s), 5,41 (1H, br.s), 5,66 (1H, m), 6,19 (1H, d, J = 7,9), 7,00 (2H, m), 7,30 (1H, dd, J = 7,9, 7,9), 7,89 (0,5H, br.s), 8,14 (0,5H, br.s), 9,72 (0,5H, br.s), 11,7 (0,5H, br.s).

25

Beispiel 33

30

5'-Desoxy-5-ethinyl-N⁴-(methoxycarbonyl)cytidin

MS:FAB-MS: (m/z) 310 [M+H]⁺,

¹H-NMR: (270 MHz, DMSO-d₆): δ 1,30 (3H, d, J = 6,3), 3,66 (3H, s), 3,70 (1H, m), 3,90 (1H, Quin., J = 6,3), 4,13 (1H, m), 4,34 (1H, s), 5,05 (1H, d, J = 5,9), 5,40 (1H, d, J = 5,3), 5,66 (1H, d, J = 4,0), 8,00 (1H, br.s).

35

Beispiel 34

35

5'-Desoxy-5-ethinyl-N⁴-(ethyloxycarbonyl)cytidin

MS:FAB-MS: (m/z) 324 [M+H]⁺,

¹H-NMR: (270 MHz, DMSO-d₆): δ 1,23 (3H, t, J = 6,93), 1,31 (3H, d, J = 6,27), 3,69 (1H, m), 3,90 (1H, m), 4,08–4,14 (3H, m), 4,35 (1H, br.s), 5,05 (1H, d, J = 5,94), 5,40 (1H, d, J = 5,27), 5,66 (1H, d, J = 3,63), 8,02 (1H, br.s).

40

Beispiel 35

45

5'-Desoxy-N⁴-(n-pentyloxycarbonyl)cytidin

FAB-MS: (m/z) 342 [M+H]⁺,

¹H-NMR: (270 MHz, DMSO-d₆): δ 0,88 (3H, t, J = 6,9), 1,31 (4H, m), 1,32 (3H, d, J = 6,3), 1,55–1,63 (2H, m), 3,63 (1H, dt, J = 5,6, 5,6), 3,93 (1H, Quin., J = 6,3), 3,98 (1H, m), 4,01 (2H, t, J = 6,9), 5,04 (1H, d, J = 5,9), 5,42 (1H, d, J = 4,6), 5,73 (1H, d, J = 3,0), 7,07 (1H, d, J = 7,6), 7,97 (1H, d, J = 7,6), 10,66 (1H, br.s).

50

Beispiel 36

55

5'-Desoxy-N⁴-(n-pentyloxycarbonyl)-5-vinylcytidin

MS:LC-MS: (in/z) 368 [M+H]⁺,

¹H-NMR: (270 MHz, DMSO-d₆): δ 0,88 (3H, t, J = 7,1), 1,31 (7H, m), 1,61 (2H, m), 3,74 (1H, m), 3,91 (1H, m), 4,06 (2H, t, J = 6,4), 4,22 (1H, m), 5,08 (1H, d, J = 5,3), 5,20 (1H, d, J = 11,3), 5,40 (1H, d, J = 4,9), 5,69 (1H, d, J = 4,0), 5,88 (1H, d, J = 17,9), 6,57 (1H, dd, J = 11,3, 17,9), 7,78 (1H, s), 11,88 (1H, s).

60

Beispiel 37

65

5'-Desoxy-N⁴-(benzyloxycarbonyl)-5-vinylcytidin

MS:FAB-MS: (m/z) 388 [M+H]⁺, 410 [M+Na]⁺,

¹H-NMR: (270 MHz, DMSO-d₆): δ 1,30 (3H, d, J = 6,3), 3,73 (1H, m), 3,92 (1H, m), 4,23 (1H, m), 5,13 (2H, s), 5,04–5,22 (2H, m), 5,42 (1H, d, J = 5,3), 5,69 (1H, d, J = 4,3), 5,69 (1H, dd, J = 15,8, 2,0), 6,55 (1H, dd, J = 11,2, 15,8), 7,36–7,42 (5H, m), 7,78 (1H, s), 11,87 (1H, s).

Beispiel 38

 N^4 -(Ethoxycarbonyl)-5'-desoxy-5-vinylcytidin

5 MS:FAB-MS: (m/z) 326 [M+H]⁺, 348 [M+Na]⁺,
¹H-NMR: (270 MHz, DMSO-d₆): δ 1.23 (3H, T, J = 7.26), 1.32 (3H, D, J = 6.27), 3.70–3.76 (1H, M), 3.89–3.94 (1H, M), 4.11 (2H, Q, J = 7.26), 4.22 (1H, M), 5.09 (1H, D, J = 5.61), 5.18–5.22 (1H, M), 5.42 (1H, D, J = 5.61), 5.69 (1H, D, J = 3.96), 5.85–5.92 (1H, M), 6.57 (1H, DD, J = 11.88, 17.82), 7.79 (1H, S), 11.88 (1H, br.s).

10 Beispiel 39

5'-Desoxy-5-iod-N⁴-[(2-phenylethoxy)carbonyl]cytidin

15 MS:FAB-MS: (m/z) 502 [M+H]⁺,
¹H-NMR: (270 MHz, DMSO-d₆): δ 1.30 (3H, d, J = 6.3), 2.96 (2H, t, J = 7.1), 3.69 (1H, m), 3.88 (1H, m), 4.17 (1H, m), 4.29 (2H, t, J = 7.1), 5.07 (1H, d, J = 5.9), 5.38 (1H, d, J = 5.3), 5.62 (1H, d, J = 4.6), 7.19–7.35 (5H, m), 8.01 (1H, s), 11.70 (1H, br.s).

20 Beispiel 40

5'-Desoxy-5-iod-N⁴-(isopropoxycarbonyl)cytidin

25 MS:MALDI-TOF: (m/z) 462,5 [M+Na]⁺,
¹H-NMR: (270 MHz, DMSO-d₆): δ 1.24 (6H, d, J = 6.3), 1.30 (3H, d, J = 6.3), 3.69 (1H, m), 3.88 (1H, m), 4.17 (1H, m), 4.87 (1H, m), 5.07 (1H, d, J = 5.6), 5.38 (1H, d, J = 5.3), 5.62 (1H, d, J = 4.3), 8.02 (1H, s), 11.77 (1H, br.s).

Beispiel 41

 N^4 -(Cyclohexyloxycarbonyl)-5'-desoxy-5-iodcytidin

30 30 MS:LC-MS: (m/z) 479,9 [M+H]⁺,
¹H-NMR: (270 MHz, DMSO-d₆): δ 1.23–1.42 (6H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.3), 1.70 (2H, m), 1.89 (2H, m), 3.69 (1H, m), 3.88 (1H, m), 4.16 (1H, m), 4.60 (1H, m), 5.05 (1H, d, J = 5.9), 5.37 (1H, d, J = 5.3), 5.62 (1H, d, J = 4.3), 8.00 (1H, s).

35 Die folgenden Verbindungen können auch analog zu Beispiel 6 erhalten werden:

5'-Desoxy-N⁴-(n-pentyloxycarbonyl)-5-prop-1-inylcytidin,
5'-But-1-inyl-5'-desoxy-N⁴-(n-pentyloxycarbonyl)cytidin,
5'-Desoxy-5-pent-1-inyl-N⁴-(n-pentyloxycarbonyl)cytidin,
5'-Desoxy-5-hex-1-inyl-N⁴-(n-pentyloxycarbonyl)cytidin,
40 5'-Desoxy-5'-brom-N⁴-(n-pentyloxycarbonyl)cytidin,
5'-Desoxy-5-(1-chlorvinyl)-N⁴-(n-pentyloxycarbonyl)cytidin,
5'-Desoxy-N⁴-(n-pentyloxycarbonyl)-5-vinylcytidin,
5'-Desoxy-5-ethyl-N⁴-(isopentyloxycarbonyl)cytidin, und
5'-Desoxy-N⁴-[(2-ethylbutyl)oxycarbonyl]-5-ethylcytidin.

45 Beispiel 42

Herstellung von 2',3'-Di-O-acetyl-5'-desoxy-5-iodcytidin

50 5-Iodcytosin (1,0 g, 4,22 mmol) und eine katalytische Menge (NH₄)₂SO₄ wurden in einer Lösung von Toluol (10 ml) und Hexamethyldisilazan (20 ml) suspendiert. Die Suspension wurde 18 Stunden lang auf 110°C erhitzt, damit eine klare Lösung entstand. Nach Einengen der Reaktionslösung bei verminderter Druck wurden Acetonitril (25 ml) und 5'-Desoxy-1,2,3-tri-O-acetyl-D-Ribofuranosid (1,32 g, 5,06 mmol) zu dem Rückstand zugegeben. Dann wurde wasserfreies Zinn(IV)chlorid (0,58 ml, 5,06 mmol) in Nitromethan (5 ml) zu der Mischung 5 Minuten lang tropfenweise zugegeben. Während der Zugabe wurde die Mischung durch Eiskühlung unter 0°C gehalten. Nach 2-stündigem Rühren der Mischung bei 0 bis 5°C wurden 2 g Natriumbicarbonat zugegeben und anschließend wurde Wasser (0,7 ml) tropfenweise zugegeben. Nach der Zugabe wurde die Mischung 30 Minuten lang heftig bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde filtriert, um unlösliches Material zu entfernen, was mit CH₂Cl₂ gewaschen wurde. Das Filtrat und die Waschlösungen wurden vereinigt und mit Wasser und gesättigtem Natriumbicarbonat gewaschen und dann über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Das Filtrat wurde bei verminderter Druck eingedampft. Das rohe Produkt wurde mit Blitzchromatographie auf SiO₂ gereinigt (Elutionsmittel: 5% MeOH/CH₂Cl₂), was 5'-Desoxy-2',3'-di-O-acetyl-5-iodcytidin als farblosen Feststoff lieferte (1,22 g, 66% Ausbeute).
FAB-MS: (m/z) 438 [M+H]⁺, 460 [M+Na]⁺,
¹H-NMR: (270 MHz, DMSO-d₆): δ 1.32 (3H, d, J = 6.3), 2.04 (3H, s), 2.06 (3H, s), 4.02 (1H, Quin., J = 6.3), 5.14 (1H, t, J = 6.6), 5.48 (1H, dd, J = 6.6, 4.3), 5.69 (1H, d, J = 4.0), 6.78 (1H, br.s), 8.01 (1H, br.s), 8.11 (1H, s).

Beispiel 43

Herstellung von 2',3'-Bis-O-(tert butyldimethylsilyl)-5'-desoxy-5-iod-N⁴-(n-pentyloxycarbonyl)cytidin

a) 5'-Desoxy-2',3'-di-O-acetyl-5-iodcytidin (200 mg, 0,46 mmol) wurde in Methanol (5 ml) gelöst. Zu dieser Lösung wurde 1 mol/l Natriumhydroxidlösung tropfenweise bei 0°C zugegeben. Nach 10-minütigem Rühren wurde der pH der Reaktionsmischung mit 1 n Salzsäurelösung auf 7 eingestellt. Die Reaktionsmischung wurde bei verminderter Druck verdampft.

Eine Mischung von Imidazol (467 mg, 6,9 mmol) und DMF (5 ml) wurde zu dem Rückstand zugegeben. Dann wurde tert-Butyldimethylchlorsilan (354 mg, 2,29 mmol) zu der Mischung zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 Stunde lang bei 50°C gerührt. Die Mischung wurde mit Dichlormethan extrahiert, mit Wasser gewaschen und dann über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Das Filtrat wurde bei verminderter Druck eingedampft. Das rohe Produkt wurde mit Blitzchromatographie auf SiO₂ gereinigt (Elutionsmittel: 70% EtOAc/n-Hexan bis 100% EtOAc), was 5'-Desoxy-2',3'-di-O-tert-butyldimethylsilyl-5-iodcytidin als farblosen Feststoff lieferte (176,5 mg, 66% Ausbeute).

FAB-MS: (m/z) 582 [M+H]⁺.

¹H-NMR: (270 MHz, DMSO-d₆): δ 0,00 (3H, s), 0,02 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,08 (3H, s), 0,82 (9H, s), 0,88 (9H, s), 1,30 (3H, d, J = 6,6), 3,78 (1H, dd, J = 4,6, 4,3), 3,93 (1H, m), 4,33 (1H, dd, J = 4,9, 4,6), 5,67 (1H, d, J = 5,0), 6,67 (1H, br.s), 7,87 (2H, br.s).

b) Zu einer gerührten Lösung von 5'-Desoxy-2',3'-bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5-iodcytidin (116 mg, 0,200 mmol) in CH₂Cl₂ (2 ml) wurden Pyridin (84 µl, 1,00 mmol) N,N-Dimethylaminopyridin (6 mg, 0,05 mmol) und n-Pentylchlorformiat (95 µl, 0,600 mmol) bei Raumtemperatur unter Ar zugegeben. Nach 30-minütigem Rühren wurde die Reaktionsmischung zwischen Dichlormethan und Wasser aufgetrennt und die organische Phase abgetrennt und die Wasserphase mit CH₂Cl₂ (15 ml × 4) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Das Filtrat wurde bei verminderter Druck eingedampft. Das rohe Produkt wurde mit Blitzchromatographie auf SiO₂ gereinigt (Elutionsmittel: 20% EtOAc/n-Hexan), was 2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-desoxy-5-iod-N⁴-(n-pentyloxycarbonyl)cytidin als farblosen amorphen Feststoff lieferte (132,4 mg, 91% Ausbeute).

FAB-MS: (m/z) 696 [M+H]⁺.

¹H-NMR: (270 MHz, DMSO-d₆): δ 0,00 (3H, s), 0,03 (3H, s), 0,05 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,77 (9H, s), 0,81 (9H, s), 1,20–1,27 (10H, m), 1,46–1,55 (2H, m), 3,74 (1H, dd, J = 4,6, 4,6), 3,89–4,01 (3H, m), 4,37 (1H, dd, J = 4,5, 4,6), 5,55 (1H, d, J = 4,6), 7,92 (1H, s), 11,70 (1H, br.s).

Beispiel 44

Herstellung von 2',3'-Bis-O-(tert butyldimethylsilyl)-5'-desoxy-5-[(trimethylsilyl) ethinyl]-N⁴-(n-pentyloxycarbonyl)cytidin

Zu einer Lösung von 2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-desoxy-5-iod-N⁴-(n-pentyloxycarbonyl)cytidin (130 mg, 0,18 mmol) in CH₂Cl₂ (2 ml) und Et₃N (2 ml) wurden CuI (10,7 mg, 0,1056 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (2,6 mg, 0,0036 mmol) und Trimethylsilylacetylen (58,6 µl, 0,40 mmol) zugegeben und 2 Stunden lang bei Raumtemperatur unter Ar im Dunklen gerührt. Die Reaktionsmischung wurde bei verminderter Druck eingeengt und der Rückstand in EtOAc (25 ml × 3) gelöst, mit 2% wäßrigem EDTA × 2Na (10 ml × 2), Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Das Filtrat wurde bei verminderter Druck eingeengt. Das rohe Produkt wurde mit Blitzchromatographie auf SiO₂ gereinigt (Elutionsmittel: 10% EtOAc/n-Hexan), was 2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-desoxy-5-[(trimethylsilyl) ethinyl]-N⁴-(n-pentyloxycarbonyl)cytidin als farblosen armophen Feststoff lieferte (30,2 mg, 26% Ausbeute).

FAB-MS: (m/z) 666 [M+H]⁺, 688 [M+Na]⁺.

¹H-NMR: (270 MHz, DMSO-d₆): δ -0,18 (3H, s), -0,16 (3H, s), -0,14 (3H, s), -0,12 (3H, s), 0,00 (9H, s), 0,64 (9H, s), 0,65 (3H, s), 0,67 (9H, s), 1,01 (4H, m), 1,14 (3H, d, J = 6,6), 1,40 (2H, m), 3,58 (1H, t, J = 4,9), 3,79 (1H, m), 3,87 (2H, m), 4,20 (1H, m), 5,43 (1H, d, J = 3,6), 7,88 (1H, br.s).

Beispiel 45

5'-Desoxy-2',3'-bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5-cyanocytidin

Zu einer gerührten Lösung von 5'-Desoxy-2',3'-bis-O-(tert-butyldimethylsilyloxy)-5-iodcytidin (153 mg, 0,263 mmol) in DMF (5 ml) wurde NaCN (34,3 mg, 0,70 mmol) bei Raumtemperatur zugegeben. Nach 1-tägigem Rühren wurde die Reaktionsmischung bei verminderter Druck eingeengt. Das rohe Produkt wurde in EtOAc gelöst und dann mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen. Der Extrakt wurde über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Das Filtrat wurde bei verminderter Druck eingeengt. Das rohe Produkt wurde mit Blitzchromatographie auf SiO₂ gereinigt (Elutionsmittel: EtOAc), was 5'-Desoxy-2',3'-bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5-cyanocytidin als fahlgelben Feststoff lieferte (71,1 mg, 56% Ausbeute).

FAB-MS: (m/z) 481 [M+H]⁺.

¹H-NMR: (270 MHz, DMSO-d₆): δ -0,04 (3H, s), 0,00 (3H, s), 0,02 (3H, s), 0,76 (9H, s), 0,82 (9H, s), 1,21 (3H, d, J = 6,3), 3,81 (1H, m), 4,05 (1H, t, J = 5,0), 4,71 (1H, t, J = 5,0), 5,65 (1H, d, J = 5,3), 6,41 (1H, s), 7,69 (1H, br.s), 7,85 (1H, br.s).

DE 198 23 484 A 1

Beispiel 46

Herstellung von 2',3'-Di-O-acetyl-5'-desoxy-5-vinylcytidin

5 Zu einer Lösung von 2',3'-Di-O-acetyl-5'-desoxy-5-iodcytidin, Ro 09-4620 (1,6 g, 3,66 mmol) in 10 ml DMF wurden Pd₂(dba)₃ (67 mg, 0,073 mmol) und Tri-2-furylphosphin (85 mg, 0,366 mmol) und Tri-n-butyl(vinyl)stannan (2,1 ml, 7,318 mmol) unter Ar-Atmosphäre bei Raumtemperatur zugegeben. Nach 19ständigem Rühren wurde Tri-n-butyl(vinyl)stannan (2,1 ml, 7,318 mmol) zu der Reaktionsmischung zugegeben und dann die Reaktionsmischung auf 40°C erwärmt, wobei 24 Stunden lang gerührt wurde. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand auf einer Silicagelsäule gereinigt (Elutionsmittel: Ethylacetat CH₂Cl₂: MeOH = 95 : 5), was 2',3'-Di-O-acetyl-5'-desoxy-5-vinylcytidin (1,13 g, 92%) als farblosen Feststoff lieferte.
MS:FAB-MS: (m/z) 338 [M+H]⁺,
¹H-NMR: (270 MHz, DMSO-d₆): δ 1,33 (3H, d, J = 6,3), 2,05 (3H, s), 2,06 (3H, s), 4,05 (1H, Quin., J = 6,3), 5,14 (1H, d, J = 10,8), 5,16 (1H, t, J = 6,6), 5,54 (1H, d, J = 17,2), 5,53 (1H, dd, J = 6,9, 5,9), 5,73 (1H, d, J = 4,3), 6,55 (1H, dd, J = 17,2 10,8), 7,20 (1H, br.s), 7,57 (1H, br.s), 7,88 (1H, s).

Beispiel 47

Herstellung von 5'-Desoxy-5-vinylcytidin

20 Zu einer Lösung von 2',3'-Di-O-acetyl-5'-desoxy-5-vinylcytidin (111 mg, 3,29 mmol) in 5 ml Methanol wurde 1 n NaOH (0,32 ml, 0,32 mmol) bei Raumtemperatur zugegeben. Nach 1ständigem Rühren wurde 1 n HCl (ca. 0,3 ml) zu der Reaktionsmischung zugegeben und dann die Reaktionsmischung bei verminderter Druck eingeengt. Der Rückstand wurde durch Festphasenextraktion gereinigt (MEGA-Bond-Elute-LRC, Elutionsmittel: H₂O bis H₂O : MeOH = 1: 1, 25 stufenweise Gradient), was 5'-Desoxy-5-vinylcytidin (82 mg, 98%) als farblosen Feststoff lieferte.
MS:LC-MS: (m/z) 253,9 [M+H]⁺,
¹H-NMR: (270 MHz; DMSO-d₆): δ 1,29 (3H, d, J = 6,3), 3,68 (1H, m), 3,86 (1H, m), 4,08 (1H, m), 4,97 (1H, d, J = 5,9), 5,12 (1H, d, J = 11,1), 5,28 (1H, d, J = 5,3), 5,50 (1H, d, J = 17,2), 5,70 (1H, d, J = 3,6), 6,58 (1H, dd, J = 11,1, 17,2), 7,10 (1H, br.s), 7,42 (1H, br.s), 7,64 (1H, s).

30 Die folgenden Beispiele erläutern pharmazeutische Präparate, die eine erfundungsgemäß bereit gestellte Verbindung enthalten.

Beispiel A

35 Ineinandergerifende Gelatinekapseln, die jeweils die folgenden Inhaltsstoffe enthielten, wurden in an sich bekannter Weise hergestellt:

| | |
|--|--------|
| 5'-Desoxy-5-ethinyl-N ⁴ -(n-pentyloxycarbonyl)cytidin | 40 mg |
| Lactose | 70 mg |
| Maisstärke | 25 mg |
| Magnesiumstearat | 1 mg |
| Crospovidone | 4 mg |
| | 140 mg |

45

Beispiel B

50 Ineinandergerifende Gelatinekapseln, die jeweils die folgenden Inhaltsstoffe enthielten, wurden in an sich bekannter Weise hergestellt:

| | |
|--|--------|
| 5'-Desoxy-5-ethinyl-N ⁴ -(n-pentyloxycarbonyl)cytidin | 100 mg |
| 5'-Desoxy-5-ethinyl-N ⁴ -(n-pentyloxycarbonyl)cytidin | 10 mg |
| Lactose | 70 mg |
| Maisstärke | 25 mg |
| Magnesiumstearat | 1 mg |
| Crospovidone | 4 mg |
| | 210 mg |

60

Beispiel C

Tabletten, die jeweils die folgenden Inhaltsstoffe enthielten, wurden in an sich bekannter Weise hergestellt:

| | |
|--|-------|
| 5'-Desoxy-5-ethinyl-N ⁴ -(n-pentyloxycarbonyl)cytidin | 40 mg |
| Lactose | 70 mg |
| Maisstärke | 3 mg |
| Magnesiumstearat | 1 mg |

| | |
|--------------|---------------|
| Crospovidone | 7 mg |
| Povidone | 10 mg |
| | <u>130 mg</u> |

Falls notwendig wird die Tablette mit Hydroxypropylmethylcellulose, Talkum und Farbstoff filmbeschichtet. 5

Beispiel D

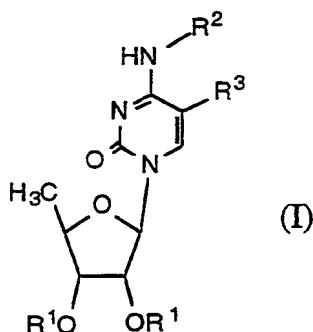
Tabletten, die jeweils die folgenden Inhaltstoffe enthielten, wurden in an sich bekannter Weise hergestellt: 10

| | |
|--|---------------|
| 5'-Desoxy-5-ethinyl-N ⁴ -(n-pentyloxycarbonyl)cytidin | 300 mg |
| 5'-Desoxy-5-ethinyl-N ⁴ -(n-pentyloxycarbonyl)cytidin | 20 mg |
| Lactose | 70 mg |
| Magnesiumstearat | 3 mg |
| Crospovidone | 7 mg |
| Povidone | 10 mg |
| | <u>186 mg</u> |

Falls notwendig, wird die Tablette mit Hydroxypropylmethylcellulose, Talkum und Farbstoff filmbeschichtet. 20

Patentansprüche

1. Verbindung der allgemeinen Formel (I)



worin R¹ ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe ist, die leicht unter physiologischen Bedingungen hydrolysierbar ist;

R² ein Wasserstoffatom oder eine -CO-OR⁴-Gruppe, worin R⁴ eine gesättigte oder ungesättigte, gerade oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 1 bis 15 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel -(CH₂)_n-Y, worin Y ein Cyclohexyl- oder Phenylrest ist und n eine ganze Zahl von 0 bis 4 ist, bedeutet;

R³ ein Wasserstoffatom, Brom, Iod, ein Cyanorest, eine C₁-C₄-Alkylgruppe, die mit Halogenatomen substituiert sein kann, eine Vinyl- oder Ethinylgruppe, die mit Halogenatomen, C₁-C₄-Alkyl-, Cycloalkyl-, Arylresten oder einem aromatischen Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aufweisen kann, substituiert sein kann, oder eine Arylalkylgruppe, die substituiert sein kann, ist, mit dem Vorbehalt, daß R² und R³ nicht gleichzeitig Wasserstoffatome bedeuten.

2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R³ ein Wasserstoffatom, Brom, Iod, ein Trifluormethyl-, Ethyl-, Propyl-, Cyano-, Vinyl-, 1-Chlorvinyl-, Ethinyl-, Prop-1-ynyl-, But-1-ynyl-, Pent-1-ynyl-, Hex-1-ynyl- oder Bromethinylrest ist. 50

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

5'-Desoxy-5-ethinylcytidin,

5'-Desoxy-5-prop-1-ynylcytidin,

5'-But-1-ynyl-5'-desoxycytidin,

5'-Desoxy-5-pent-1-ynylcytidin,

5'-Desoxy-5-hex-1-ynylcytidin,

5'-Desoxy-5-iodcytidin,

5'-Brom-5'-desoxycytidin,

5-(1-Chlorvinyl)-5'-desoxycytidin,

5'-Desoxy-5-vinylcytidin,

5'-Desoxy-5-trifluormethylcytidin,

5-(3-Benzylxybenzyl)-5'-desoxycytidin,

5-Cyano-5'-desoxycytidin,

5'-Desoxy-N⁴-(n-pentyloxycarbonyl)cytidin,

5'-Desoxy-N⁴-(n-pentyloxycarbonyl)-5-prop-1-ynylcytidin,

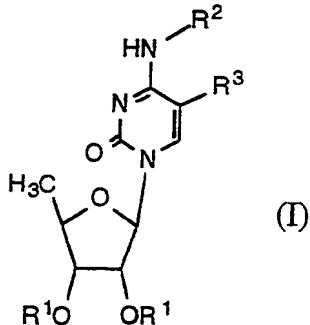
5'-But-1-ynyl-5'-desoxy-N⁴-(n-pentyloxycarbonyl)cytidin,

5'-Desoxy-5-pent-1-ynyl-N⁴-(n-pentyloxycarbonyl)cytidin,

5'-Desoxy-5-hex-1-ynyl-N⁴-(n-pentyloxycarbonyl)cytidin,

5'-Desoxy-5-iod-N⁴-(n-pentyloxycarbonyl)cytidin,
 5-Brom-5-desoxy-N⁴-(n-pentyloxycarbonyl)cytidin,
 5-(1-Chlorvinyl)-5'-desoxy-N⁴-(n-pentyloxycarbonyl)cytidin,
 N⁴-(Ethoxycarbonyl)-5'-desoxy-5-vinylcytidin,
 5'-Desoxy-N⁴-(n-propoxycarbonyl)-5-vinylcytidin,
 N⁴-(n-Butoxycarbonyl)-5'-desoxy-5-vinylcytidin,
 5'-Desoxy-N⁴-(n-pentyloxycarbonyl)-5-vinylcytidin,
 N⁴-(Benzylloxycarbonyl)-5'-desoxy-5-vinylcytidin,
 5'-Desoxy-N⁴-(n-pentyloxycarbonyl)-5-trifluormethylcytidin,
 5-(3-Benzylloxybenzyl)-5'-desoxy-N⁴-(n-pentyloxycarbonyl)cytidin,
 5-Cyano-5'-desoxy-N⁴-(n-pentyloxycarbonyl)cytidin,
 5'-Desoxy-5-ethinyl-N⁴-(methoxycarbonyl)cytidin,
 5'-Desoxy-N⁴-(ethoxycarbonyl)-5-ethinylcytidin,
 5'-Desoxy-5-ethinyl-N⁴-(n-propoxycarbonyl)cytidin,
 15 5'-Desoxy-5-ethinyl-N⁴-(isopropoxycarbonyl)cytidin,
 N⁴-(n-Butoxycarbonyl)-5'-desoxy-5-ethinylcytidin,
 5'-Desoxy-5-ethinyl-N⁴-(isobutoxycarbonyl)cytidin,
 5'-Desoxy-5-ethinyl-N⁴-(n-pentyloxycarbonyl)cytidin,
 20 5'-Desoxy-5-ethinyl-N⁴-(2-propylpentyl)carbonyl]cytidin,
 5'-Desoxy-5-ethinyl-N⁴-(isopentylloxycarbonyl)cytidin,
 5'-Desoxy-5-ethinyl-N⁴-(2-methylpentyl)carbonyl]cytidin,
 5'-Desoxy-5-ethinyl-N⁴-(3-methylpentyl)carbonyl]cytidin,
 5'-Desoxy-5-ethinyl-N⁴-(n-hexyloxycarbonyl)cytidin, 5'-Desoxy-N⁴-(2-ethylbutyl)oxycarbonyl]-5-ethinylcytidin,
 5'-Desoxy-N⁴-(2-ethylhexyl)oxycarbonyl]-5-ethinylcytidin,
 25 5'-Desoxy-5-ethinyl-N⁴-(2-phenylethoxy)carbonyl]cytidin,
 N⁴-(Cyclohexyloxycarbonyl)-5'-desoxy-5-ethinylcytidin,
 N⁴-(Cyclohexylmethoxy)carbonyl]-5'-desoxy-5-ethinylcytidin,
 5'-Desoxy-5-ethinyl-N⁴-(neopentyloxycarbonyl)cytidin,
 30 5'-Desoxy-N⁴-(3, 3-dimethylbutoxy)carbonyl]-5-ethinylcytidin,
 2',3'-Di-O-acetyl-5'-desoxy-5-ethinyl-N⁴-(n-propoxycarbonyl)cytidin,
 2',3'-Di-O-acetyl-5'-desoxy-5-ethinyl-N⁴-(n-pentyloxycarbonyl)cytidin,
 2',3'-Di-O-acetyl-5'-desoxy-5-vinylcytidin,
 2',3'-Di-O-acetyl-N⁴-(ethoxycarbonyl)-5'-desoxy-5-vinylcytidin,
 35 2',3'-Di-O-acetyl-5'-desoxy-N⁴-(n-propoxycarbonyl)-5-vinylcytidin,
 2',3'-Di-O-acetyl-N⁴-(n-butoxycarbonyl)-5'-desoxy-5-vinylcytidin,
 2',3'-Di-O-acetyl-5'-desoxy-N⁴-(n-pentyloxycarbonyl)-5-vinylcytidin,
 2',3'-Di-O-acetyl-N⁴-(benzylloxycarbonyl)-5'-desoxy-5-vinylcytidin,
 5'-Desoxy-5-ethinyl-N⁴-(n-decyloxycarbonyl)cytidin,
 40 5'-Desoxy-5-ethinyl-N⁴-(2, 6-dimethylcyclohexyloxy)-carbonyl]cytidin,
 5'-Desoxy-5-ethinyl-N⁴-(benzylloxycarbonyl)cytidin,
 5'-Desoxy-5-ethinyl-N⁴-(1-isopropyl-2-methyl-propoxy)-carbonyl]cytidin und
 5'-Desoxy-5-ethinyl-N⁴-(3-methoxybenzyloxy)-carbonyl]cytidin.
 4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 3 zur Verwendung in der medizinischen Therapie.
 5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 3 zur Verwendung zur Behandlung eines Tumors.
 45 6. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend eine Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1, 2 oder 3 definiert, als aktiven Inhaltsstoff.
 7. Pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung eines Tumors enthaltend eine Verbindung, wie in Anspruch 1, 2 oder 3 definiert, und einen aktiven Inhaltsstoff.
 8. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 3, und 5-
 50 Fluoruracil oder ein Derivat davon.
 9. Zusammensetzung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß das 5-Fluoruracil oder sein Derivat ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:
 5-Fluor-1-(2-tetrahydrofuryl)uracil,
 1-(n-Hexyloxycarbonyl)-5-fluoruracil,
 55 5'-Desoxy-5-fluoruridin,
 5'-Desoxy-5-fluor-N⁴-(n-propoxycarbonyl)cytidin,
 N⁴-(n-Butoxycarbonyl)-5'-desoxy-5-fluorcytidin,
 5'-Desoxy-5-fluor-N⁴-(n-pentyloxycarbonyl)cytidin,
 60 5'-Desoxy-5-fluor-N⁴-(isopentyloxycarbonyl)cytidin,
 5'-Desoxy-5-fluor-N⁴-(n-hexyloxycarbonyl)cytidin,
 5'-Desoxy-N⁴-(2-ethylbutyl)oxycarbonyl]-5-fluorcytidin,
 5'-Desoxy-5-fluor-N⁴-(2-phenylethoxy)carbonyl]cytidin,
 65 5'-Desoxy-5-fluor-N⁴-(Cyclohexylmethoxy)carbonyl]-5'-desoxy-5-fluorcytidin,
 5'-Desoxy-5-fluor-N⁴-(neopentyloxycarbonyl)-cytidin,
 5'-Desoxy-N⁴-(3, 3-dimethylbutoxy)carbonyl]-5-fluorcytidin,
 5'-Desoxy-5-fluor-N⁴-(3, 5-dimethylbenzoyl)cytidin,
 5'-Desoxy-5-fluor-N⁴-(3, 5-dichlorbenzoyl)cytidin und
 2',3'-Di-O-acetyl-5'-desoxy-5-fluor-N⁴-(n-pentyloxycarbonyl)cytidin.

10. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 8 zur Behandlung eines Tumors.
 11. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung eines Tumors.
 12. Kit umfassend eine pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend eine Verbindung, nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 3 als aktiven Inhaltsstoff, und eine pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend 5-Fluoruracil oder ein Derivat davon, als aktiven Inhaltsstoff. 5
 13. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I)

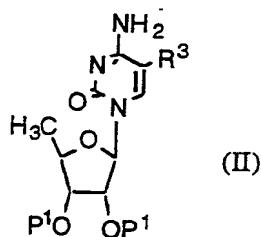


worin R¹ ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe ist, die leicht unter physiologischen Bedingungen hydrolysierbar ist;

R² ein Wasserstoffatom oder die Gruppe -CO-OR⁴ ist, worin R⁴ eine gesättigte oder ungesättigte, gerade oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 1 bis 15 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel -(CH₂)_n-Y, worin Y ein Cyclohexyl- oder Phenylrest ist und n eine ganze Zahl von 0 bis 4 ist, bedeutet;

R³ ein Wasserstoffatom, Brom, Iod, ein Cyanorest, eine C₁-C₄-Alkylgruppe, die mit Halogenatomen substituiert sein kann, eine Vinyl- oder Ethinylgruppe, die mit Halogenatomen, C₁-C₄-Alkyl-, Cycloalkyl-, Aralkylresten oder einem aromatischen Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aufweisen kann, substituiert sein kann, oder eine Aralkylgruppe, die substituiert sein kann, ist, mit dem Vorbehalt, daß R² und R³ nicht gleichzeitig Wasserstoffatome bedeuten können, das umfaßt, daß man

(A) für eine Verbindung der allgemeinen Formel (I), worin R¹, R² und R³ wie oben definiert sind, eine Verbindung der Formel (II)

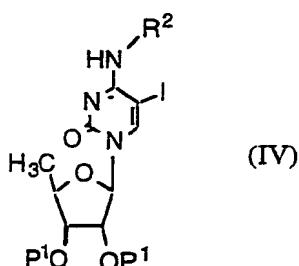


worin P¹ eine Hydroxyschutzgruppe ist und R³ wie oben definiert ist, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III)

R⁴OCOX (III)

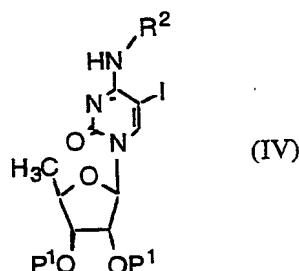
worin R⁴ wie oben definiert ist, X, Chlor oder Brom ist, in Gegenwart eines Säureakzeptors umgesetzt und anschließend, falls notwendig, die Schutzgruppe entfernt,

(B) für eine Verbindung der Formel (I), worin R¹ und R² wie oben definiert sind und R³ eine Ethinyl- oder Vinylgruppe, die mit Halogenatomen, C₁-C₄-Alkyl-, Cycloalkyl-, Aralkylresten oder einem aromatischen Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aufweisen kann, substituiert sein kann, bedeutet, eine Verbindung der Formel (IV)

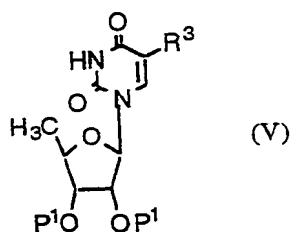


worin P¹ und R² wie oben definiert sind, mit einem Acetylen- oder Vinylderivat in Gegenwart eines Palladi-

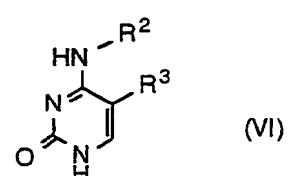
umkatalysators umsetzt und anschließend, falls notwendig, die Schutzgruppen entfernt, (C) für eine Verbindung der Formel (I), worin R¹ und R² wie oben definiert sind und R³ eine Cyanogruppe ist, eine Verbindung der Formel (IV)



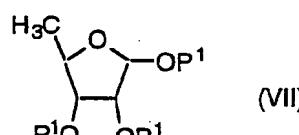
worin P¹ und R² wie oben definiert sind, mit Alkalicyanid umsetzt und anschließend, falls notwendig, die Schutzgruppen entfernt, (D) für eine Verbindung der Formel (I), worin R¹ und R³ wie oben definiert sind und R² ein Wasserstoffatom ist, eine Verbindung der Formel (V)



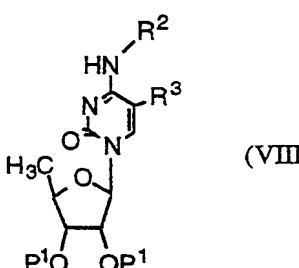
worin P¹ und R³ wie oben definiert sind, mit Phosphorylchlorid in Gegenwart eines Säureakzeptors umsetzt, anschließend mit Ammoniak behandelt und, falls notwendig, anschließend die Schutzgruppen entfernt, (E) für eine Verbindung der Formel (I), worin R¹, R² und R³ wie oben definiert sind, eine Verbindung der Formel (VI)



worin R² und R³ wie oben definiert sind, mit einer Verbindung der Formel (VII)



worin P¹ wie oben definiert ist, in Gegenwart eines Lewissäurekatalysators kuppelt und anschließend, falls notwendig die Schutzgruppen entfernt, (F) für eine Verbindung der Formel (I), worin R³ ein Vinylrest ist, der mit Halogenatomen, C₁-C₄-Alkyl-, Cycloalkyl-, Aralkylresten oder einem aromatischen Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aufweisen kann, substituiert sein kann, R¹ und R² wie oben definiert sind, eine Verbindung der Formel (VIII)



DE 198 23 484 A 1

worin P¹ eine Hydroxyschutzgruppe ist, R³ ein Ethinylrest ist, der mit Halogenatomen, C₁-C₄-Alkyl-, Cycloalkyl-, Aralkylresten oder einem aromatischen Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aufweisen kann, substituiert sein kann, und R² wie oben definiert ist, mit einem Lindlarkatalysator katalytisch hydriert und, falls notwendig, anschließend die Schutzgruppen entfernt.

14. Verbindung nach Anspruch 1, hergestellt mit einem Verfahren nach Anspruch 13.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65